

DIE LUNGENFIBROSE
im Zentralkrankenhaus Gauting
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern

Rainer Olze

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548319_0070

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern

Direktor: Prof. Dr. med. H. Blaha

DIE LUNGENFIBROSE
im Zentralkrankenhaus Gauting
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der
Ludwig Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Rainer Olze
aus München

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Blaha
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 3. 1980



Danken möchte ich besonders Herrn Professor Dr. H. Blaha für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine stets freundliche Unterstützung während der Entstehungszeit der Arbeit.

Zu Dank verpflichtet bin ich ebenfalls den Herren Dr. W. Schneller, Dr. R. Babic und Dr. J. Weig für ihre Hilfe und Ratschläge.

Schließlich möchte ich meinen Vater erwähnen, der mir bei der schriftlichen Erstellung der Arbeit einen großen Dienst erwiesen hat.

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Die Lungenfibrose in der Literatur</u>	
1. Historisches	8
2. Zur Ätiologie und zum Begriff der idiopathischen Lungenfibrose	9
3. Das pathologische Substrat	12
4. Klinisches Bild und Lungenfunktion	15
5. Zur Therapie	18
III. <u>Aussagen über Krankengut und methodisches Vorgehen</u>	
1. Krankengut und methodisches Vorgehen	21
2. Dokumentation des Krankengutes	21
IV. <u>Ergebnisse der Datenauswertung aller Fälle von Lungenfibrose mit unklarer Ätiologie</u>	
1. Geschlechtsverteilung	35
2. Altersverteilung	36
3. Krankheitsdauer	38
4. Klinische Symptome	39
5. Untersuchungsergebnisse	40
V. <u>Einige interessante Fallbeschreibungen mit Erörterung sich ergebender Probleme</u>	
1. Zwei Fälle von Lungenfibrose unbekannter Ätiologie	48
2. Lungenfibrosen „bekannter“ Ätiologie	55
3. Das Problem der Diagnose am Beispiel der Lungenfibrose	61
4. Die Rolle der perbronchialen Biopsie	68
5. Lungenfibrose und Nebenerkrankungen	74
VI. <u>Abschlußdiskussion</u>	85
VII. <u>Zusammenfassung</u>	89
VIII. <u>Literaturverzeichnis</u>	I - XI

I. Einleitung

Der bloße Titel „Die Lungenfibrose im Zentralkrankenhaus Gauting der Landesversicherungsanstalt Oberbayern“ ist in der Tat dazu geeignet - und mir selbst ging es am Anfang nicht besser -, auf die Annahme zu verfallen, daß es sich hierbei um einen rein statistischen Beitrag zu dem Problemkreis „Lungenfibrose“ handelt, der auf einem definierten Patientenkreis basiert.

Zunächst vielleicht in diesem Sinne geplant, führte mir das Literaturstudium jedoch schon bald vor Augen, daß die Aufarbeitung eines wohl definierten und klar umrissenen Krankheitsbildes „Lungenfibrose“ aus heutiger Sicht ein eher unrealistisches Vorhaben darstellt. Umfassende Einigkeit besteht weder bei der formalen Benennung oder der Definition noch bei der Stadieneinteilung oder einer ätiologisch begründeten Gliederung dieses Komplexes.

Eine Reihe von Autoren vermittelt zwar den Eindruck, als handele es sich bei der „Lungenfibrose“ um ein mehr oder weniger erschlossenes Krankheitsbild, das diagnostisch keine größeren Schwierigkeiten bietet und dem ein eindeutiges anatomisch-pathologisches Substrat zugrundeliegt, doch fällt dem unvoreingenommenen Betrachter auf, daß viele Beiträge augenscheinlich ein und dasselbe Thema behandeln, jedoch, aus unterschiedlichen Richtungen kommend, divergierende Darstellungen bieten.

Meiner Ansicht nach liegt das Problem weniger in unvereinbaren Gegensätzen die Fakten betreffend als vielmehr in der Vielfalt der Möglichkeiten, dieses Krankheitsbild zu erfassen. So fordert diese Vielfalt offenbar dazu heraus, die Lungenfibrose - ich möchte mich zunächst auf diesen Terminus beschränken - in ein Phänomen der pathologischen Anatomie, der Röntgendiagnostik, der Klinik oder der Lungenfunktionsprüfung zu zergliedern.

Hinzu kommt der Umstand, daß die Diagnosestellung stark abhängig ist von praktischer Erfahrung, Informiertheit und den diagnostischen Möglichkeiten des betreffenden Arztes.

Während z.B. Radiologen relativ häufig aus nur „optischer Motivation“ heraus den Verdacht auf eine Lungenfibrose äußern, kommt es heute leider immer noch zu häufig vor, daß erst späte und mitunter irreversible Stadien erkannt werden, die dann oft ungünstige therapeutische Aussichten haben. Nicht selten wird der Befund erst postmortem erhoben.

Bereits die allgemein gültige und anerkannte Tatsache, daß die Lungenfibrose als gemeinsame Endstrecke einer ganzen Reihe von pathologischen Prozessen ein polyätiologisches Krankheitsbild darstellt, offenbart die Vielfalt der Möglichkeiten, eben dieses Krankheitsbild zu erfassen und abzugrenzen. Soll man z.B. die Anfangsstadien, bei aller Schwierigkeit, sie überhaupt zu erfassen, mit in den Begriff Lungenfibrose einbeziehen, wie dies bei der systemischen Sklerodermie möglich erscheint? Wenn aber nicht, wofür ebenfalls vernünftige Gründe sprechen, wie ist der Punkt zu definieren, an dem das Vorstadium aufhört und die gemeinsame Endstrecke beginnt? Oder handelt es sich bei der Lungenfibrose gar nicht um ein eigenes Krankheitsbild im klassischen Sinne, sondern nur um einen Sammeltopf verschiedenster Vorgänge, denen eine unspezifische Reaktion des Lungengerüstes gemeinsam ist? Fruchtbare Gedanken in dieser Richtung kommen von M l c z o c h (1976), der darauf hinweist, daß der Begriff Lungenfibrose sowohl Diagnose als auch Symptom einer anderen Krankheit sein kann. Er warnt ausdrücklich davor, die Lungenfibrose zu einem Schlagwort werden zu lassen, und teilt ihr vielmehr die Aufgabe zu, Anregung zur ausführlichen Formulierung eines Zustandes zu sein.

Diese wenigen Fragen und Hinweise mögen den Leser davor bewahren, das Problem der Lungenfibrose als ein bereits zur Genüge erforschtes, wenig Neues bietendes - und zumal in der täglichen Praxis eher seltenes - Phänomen von bestenfalls für Spezialisten vorhandenem Interesse abzutun.

Die Lektüre vielfältigster Fachliteratur und noch mehr die Beschäftigung mit dem vorhandenen klinischen Material lassen

die Lungenfibrose als ein komplexes, reich facettiertes, zum Teil unerklärtes und somit noch lange nicht abgeschlossenes Problemfeld erscheinen. Hierfür spricht nicht zuletzt das deutlich steigende Interesse an diesem Themenkreis auf den Tagungen, Kongressen und in den Artikeln der Fachzeitschriften der letzten Zeit, zumal die Zahl der Patienten mit Lungenfibrose aufgrund verbesserter diagnostischer Methoden ständig steigt und nur beim rechtzeitigen Erkennen die möglicherweise ungünstige Prognose verbessert werden kann.

Zum besseren Verständnis aller folgenden Erörterungen seien an dieser Stelle einige grundsätzliche Bemerkungen zur Terminologie, sowie der Versuch zur Entwicklung einer einfachen und vernünftigen Definition bzw. einer ätiologischen Einteilung gemacht.

- Zur Terminologie

Allgemeine Übereinkunft herrscht darüber, die vieldeutigen und aus der Frühzeit stammenden unklaren Begriffe wie „Pneumonitis“ oder „Interstitielle Pneumonie“ zu verlassen (v. W i c h e r t , 1974). Der Terminus „Pneumonie“ ist seit jeher fest mit einem pulmonalen Entzündungsgeschehen mit intraalveolärem Exsudat verbunden, und sollte, um Verwirrungen zu verhindern, nicht mit fibrosierenden Vorgängen in den Alveolarwänden in Beziehung gebracht werden (S c a d d i n g , 1974). Auch das noch häufig herumspukende „Hamman-Rich-Syndrom“ sollte besser nicht weiter bemüht werden, da mit diesem Namen ausschließlich eine hoch akute und fulminant verlaufende, zum Tode führende Form der idiopathischen Lungenfibrose von ihren Erstbeschreibern H a m m a n und R i c h (1944) benannt ist.

In der modernen Literatur herrschen zwei Meinungen und somit zwei Begriffe vor. Einmal der der klassischen „Lungenfibrose“, den z.B. A. U e h l i n g e r in seiner ausführlichen Arbeit aus dem Jahre 1968 bevorzugt, und zum anderen der von S c a d d i n g 1964 eingeführte Terminus „Alveolitis“ bzw. „fibrosierende Alveolitis“,

der sich vor allem im anglo-amerikanischen Sprachraum durchgesetzt hat, in letzter Zeit aber auch bei uns immer weitere Verbreitung findet. Auch hier hängt der Unterschied, wie mir scheint, mehr vom Standpunkt der Betrachtung als von grundsätzlichen Unterschieden ab. „Fibrose“ und „Alveolitis“ sind keine synonym zu gebrauchende Begriffe, sondern bezeichnet erster einen anatomisch, klinisch und funktionell nachweisbaren Endzustand, während zweiter die Ätiologie und Pathogenese in den Vordergrund stellen möchte. Deshalb schließen sie sich nicht aus, sondern ergänzen sich sinnvoll. Zwar ist das Argument von v. W i c h e r t und H a i n (1974) einleuchtend, daß aus klinischer Sicht die Bezeichnung eines Leidens aufgrund seines irreparablen Vernarbungsstadiums unbefriedigend und unter therapeutischen Gesichtspunkten unglücklich sei, doch kann man hier entgegenhalten, daß nicht allen Fällen von Lungenfibrose auch eine Alveolitis vorausgeht, wie dies z.B. bei der Lungenfibrose in Begleitung der systemischen Sklerodermie der Fall ist. Durchgesetzt hat sich der Begriff „Alveolitis“ weitgehend auf dem Gebiet der immunologisch bedingten exogenen allergischen Alveolitiden, wo augenscheinliche Entzündungsvorgänge das histologische Bild bestimmen.

Unter Berücksichtigung des ausgewerteten Krankengutes, in dem fast ausschließlich der Begriff „Lungenfibrose“ vorherrscht, werde ich mich, soweit wie möglich, auf diesen Terminus beschränken, ohne damit eine Wertung vornehmen zu wollen. Jedoch sollte man dabei eher an eine weiter zu differenzierende Übersichtsdiagnose, um nicht zu sagen Arbeitshypothese, denken, und nicht an einen wohldefinierten Zustand.

- Zur Definition

In der Literatur findet man auch diesbezüglich Versuche, ein Krankheitsbild von verschiedenen Standpunkten her zu definieren. Am sinnvollsten erscheint es mir, eine pathologisch-anatomische Beschreibung voranzustellen:

„Die Lungenfibrose hat ein Vorstadium, das alle Merkmale einer Entzündung zeigt. Dieses Geschehen ist reversibel. Bei einer bleibenden Veränderung tritt im Interstitium eine Faserbildung mit resultierender Verbreiterung des Raumes zwischen Alveolar- und Kapillarwand ein.“ (Frei nach S c h n e l l e r , 1977).

Wenn man diese Beschreibung als Fixpunkt festhält und noch den Zusatz einfließen läßt, daß die Lungenfibrose ungeachtet der Ätiologie die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl pathologischer Vorgänge darstellt, so ist dies ein ganz brauchbares Fundament.

Mehr als weiterführende Ergänzungen erscheinen mir klinische, röntgenologische und funktionelle Charakteristika dieses Krankheitsbildes. Diese, bei reinen Fibrosen von A. U e h l i n g e r (1968) als Syndrom zusammengefaßten Merkmale wie Atemnot, Door-Stop-Phänomen, restriktive Ventilationsstörung, Zyanose etc. sind gewiß gesicherte und eindeutige Fibrosezeichen, doch wird man oft aus einzelnen Symptomen nicht sicher auf eine Lungenfibrose rückschließen können.

- Zur ätiologischen Gliederung

Viele Arbeiten, die sich mit der Lungenfibrose im weitesten Sinne befassen, bieten eine Betrachtung und Beschreibung von Einzelaspekten. Eine systematische Darstellung ist wohl auch in Anbetracht der Fülle und Komplexizität des Stoffes ein schwieriges Unterfangen. Von den Autoren, die sich um eine ätiologische Gliederung des Themenkreises Lungenfibrose bemühen, bevorzugt fast jeder ein anderes Gliederungsprinzip, wobei jedoch eine weitgehende Übereinstimmung über den Rahmen der allgemein anerkannten Krankheitsgründe besteht. Nur wenige Punkte, wie z.B. die kreislaufinduzierte Schock- oder Stauungslunge sind umstritten, so auch das Kapitel der sogenannten zirrhatischen Lungentuberkulose oder anderer destruierender Prozesse. Stellt ein derartiger Prozeß einen ursächlichen Fibrosierungsreiz dar, oder handelt es sich nur um eine gewöhnliche bindegewebige Vernarbung entsprechend vorgeschädigter Lungenabschnitte?

Basierend auf der Einteilung von U r t h a l e r (1969) halte ich persönlich die einprägsame Gliederung in primäre und sekundäre Lungenfibrosen für gut geeignet, ohne damit eine Wertung anderer Möglichkeiten vornehmen zu wollen.

Einteilung der Lungenfibrosen

I. Lungenfibrosen als p r i m ä r e Lungenerkrankungen

1. Lungenfibrosen unbekannter Ätiologie
 - Nicht familiäre Formen
 - Familiäre Formen
2. Als Folge von Zufuhr anorganischer Stäube und Reizgase über die Luftwege
 - Silikose
 - Asbestose etc.
3. Als Folge von immunologischen Überempfindlichkeitsreaktionen
 - Farmerlunge etc.
4. Als Folge von systemischer Zufuhr von Medikamenten und Chemikalien
 - Busulfanlunge
 - Nitrofurantoinlunge etc.
5. Strahlenfibrosen

II. S e k u n d ä r e Lungenfibrosen als Teilmanifestation sog. Systemerkrankungen

1. Granulomatosen
 - Sarkoidose
 - Histiozytosis X: eosinophiles Granulom etc.
2. Kollagenkrankheiten und rheumatische Erkrankungen
 - Sklerodermie
 - Rheumatoide Arthritis (PcP)
 - Lupus erythematodes visceralis
 - Periarteriitis nodosa
 - Dermatomyositis

Ohne bereits Ergebnisse vorweg nehmen zu wollen, dominierte in dem von mir gesammelten Krankengut bei der Vielzahl möglicher Ursachen eindeutig der Anteil der Lungenfibrosen unklarer Ätiologie. Aus diesem Grunde und wegen der Tatsache, daß vorgenannte Gruppe den komplexesten, aber bis heute nicht recht in den Griff zu bekommenden Teil der Lungenfibrosen darstellt und zudem die schlechteste Prognose aufweist, wird dieses Gebiet in meiner Arbeit den breitesten Raum einnehmen. Neben einer Auswertung der verschiedensten klinischen und untersuchungstechnischen Variablen soll dabei exemplarisch anhand unterschiedlichster Fallvorstellungen die Spannweite und Problematik des Spektrums „Lungenfibrose“ aufgezeigt werden. Die aufgrund ihrer bekannten Ätiologie weniger interessanten Formen bilden dabei den das Gesamtbild vervollständigenden Rahmen.

Völlig unberücksichtigt bleiben soll die sog. Pneumokoniosen, die wohl hauptsächlich ein arbeitsmedizinisches Problem darstellen und zudem in der Literatur ausführlich und umfassend gewürdigt worden sind.

Ebenfalls verzichte ich weitgehend auf Aussagen die Therapie betreffend, da dieses Kapitel zur Zeit von zahlreichen, sich hierauf konzentrierenden Forschungsgruppen (C e g l a u. a.) eingehend behandelt und publiziert wird.

Möge diese Arbeit also nicht nur ein weiterer statistischer Beitrag, sondern vielmehr ein Anstoß zu weiterem Fragen und Nachdenken sein.

II. Die Lungenfibrose in der Literatur

1. Historisches

Am Ende des vergangenen Jahrhunderts beschrieb R i n d f l e i s c h (1897) erstmals aus pathologisch-anatomischer Sicht eine Bindegewebsvermehrung des Lungengerüstes, die er Cirrhosis cystica pulmonum nannte.

Aus dem Jahre 1907 stammt die erste Mitteilung über die seltene familiäre Form der Lungenfibrose. Der Pathologieassistent D r. S a n d o z aus Bern berichtet von der Sektion zweier Zwillingsschwestern, die nur 3 1/2 Monate hintereinander im 18. Lebensjahr verstarben, und die beide die gleichen morphologischen Veränderungen - im heutigen Sinne - einer Honigwabenglung zeigten.

Offiziell als Erstbeschreiber der „diffusen interstitiellen Lungenfibrose“ anerkannt sind die beiden Autoren H a m m a n und R i c h, die erstmals 1933 das Krankheitsbild unter diesem Namen vorstellten. 1944 veröffentlichten dieselben Autoren dann vier Fälle einer akut und foudroyant verlaufenden Form der interstitiellen Lungenfibrose - das „Hamman-Rich-Syndrom“ im eigentlichen Sinne.

In den folgenden 10 bis 15 Jahren erschienen dann in zunehmender Zahl Veröffentlichungen von vereinzelt oder gesammelten Krankheitsfällen, die in verstärktem Maße Anlaß zur theoretischen und experimentellen Auseinandersetzung mit dem Problem der fibrosierenden Lungengerüsterkrankungen waren. Namen wie L i e b o w, C a r r i n g t o n, S c a d d i n g, M l c z o c h, U e h l i n g e r, T u r n e r - W a r w i c k, um nur einige zu nennen, stehen für den Beginn einer Epoche, in der man sich, beginnend um die Mitte der sechziger Jahre, intensiv um diese Thematik zu kümmern begann.

2. Zur Ätiologie und zum Begriff der idiopathischen Lungenfibrose

Der Konfrontation mit dem pathologischen Substrat mußte bald die Frage und Suche nach der Ursache dieser Krankheit folgen. L e s c h und Mitarbeiter (1976) weisen darauf hin, daß es bei der Diagnostik der Lungenfibrosen nicht genügt, beim deskriptiven Befund stehen zu bleiben, sondern daß zugunsten der Therapiemöglichkeiten eine ätiologische Klärung herbeigeführt werden sollte.

Nach der Entdeckung der verschiedensten exogenen Ursachen (entnommen aus den Übersichtsarbeiten von H e a r d, 1974, und v o n W i c h e r t und H a i n, 1974), wie z.B. anorganische Stäube (Asbest, Quarz, Aluminium, Hartmetall, Beryllium), Reizgase (Nitrosegase, Ozon, Sauerstoff), Chemikalien und Pharmaka (Paraquat, Busulfan, Hexamethonium, Bleomycin, Nitrofurantoin), organische Stäube (P e p y s und Mitarbeiter, 1969, schufen die immunologischen Voraussetzungen für das Verständnis ihrer Wirkung auf die Lunge) und Röntgenstrahlen bleibt bis heute das Kapitel der idiopathischen Lungenfibrose als ungelöstes Problem Inhalt und Ziel einer großen Zahl von Arbeits- und Forschungsgruppen.

Nachdem es immer wieder Berichte von familiärem Auftreten der interstitiell fibrosierenden Lungenfibrose gab (D o n o h u e und Mitarbeiter, 1959, H u g h e s, 1964, B o n a n n i und Mitarbeiter, 1965, S w a y e und Mitarbeiter, 1969, und andere), wurde der Verdacht auf eine familiäre Disposition in Form eines autosomal dominanten Erbganges geäußert (z.B. B o n a n n i und Mitarbeiter, 1965). V o n W i c h e r t und H a i n (1974) vermuten eine autosomal rezessive Übertragung. Sicherlich wird eine familiäre Disposition aber nur in einem geringen Teil der Fälle eine Rolle spielen (G a e n s l e r und Mitarbeiter, 1972, sprechen von ca. 25 % familiären und 75 % nichtfamiliären Formen bei der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis).

Wie es in der modernen Medizin Brauch ist, bleiben als Möglichkeiten, sich ein unklares Krankheitsphänomen

zu erklären, die Frage nach einer Virusätiologie oder nach einer immunologischen bzw. autoimmunologischen Erkrankung. So auch bei der idiopathischen Lungenfibrose.

Bei der Erörterung einer Virusätiologie stehen zur Zeit hauptsächlich Beobachtungen von Adenoviren in den Alveolarzellen einzelner Patienten im Vordergrund (K a w a i und Mitarbeiter, 1976, K e l l e r und Mitarbeiter, 1977). Die Frage, ob es sich dabei um einen ursächlichen Faktor von allgemeinem Aussagewert oder nur um eine „Sekundärinfektion“ handelt, kann noch nicht endgültig beantwortet werden.

Für ein immunologisches Geschehen gibt es eine ganze Reihe von Hinweisen. T u r n e r - W a r w i c k und D o n i a c h (1965), T u r n e r - W a r w i c k und H a s l a m (1971), D e R e m e e und Mitarbeiter (1972), M o r r und v o n W i c h e r t (1974) u.a. berichten von antinukleären Faktoren in ca. 30 bis 50 % der Fälle von idiopathischer Lungenfibrose, in einer etwa gleich großen Zahl von Patienten von einem positiven Rheumafaktor. Das gemeinsame Auftreten ist jedoch sehr selten (T u r n e r - W a r w i c k und H a s l a m, 1971).

Neueste Forschungen versuchen über biochemische Erkenntnisse einer Aufklärung der ätiologischen Fragen näher zu kommen. Im Mittelpunkt dieser Untersuchungen steht das Kollagen. H a n c e und Mitarbeiter (1976) nehmen an, daß es sich bei dem Fibrosierungsprozeß weniger um eine absolute Vermehrung der Kollagenproduktion handelt, sondern daß in erster Linie die quantitative und qualitative Zellzusammensetzung des Interstitiums eine Rolle spielt. Eine nachweisbar stark erhöhte Zellzahl und eine Änderung im Verteilungsmuster der Zellen im Initialstadium führen zu einer relativen Vermehrung und gleichzeitigen Struktur-unordnung des Kollagens, wobei jedoch die einzelne Zelle normal produziert. Als Unterstützung dieser These sehen C r y s t a l und Mitarbeiter (1976) ihre Beobachtung, daß periphere Lymphozyten entsprechender Patienten die kollagenen Fasern als nichtkörpereigen erkennen und in vitro mit Lymphokinasebildung und Zellysis reagieren.

Trotz oder gerade wegen all dieser verschiedenen Bemühungen und ihrer bisher erzielten Ergebnisse muß man bei realistischer Betrachtung zu der Erkenntnis kommen, daß es sich bei der idiopathischen Lungenfibrose um ein ausgeprägt komplexes und multifaktorielles Geschehen handelt, das möglicherweise nie auf einen einfachen Nenner zu bringen sein wird, sondern in besonderem Maße ein flexibles und nach allen Seiten offenes Denken und Handeln erfordert.

Wenn bisher und im weiteren die Rede ist von „idiopathischer Lungenfibrose“ oder „Lungenfibrose unbekannter Ätiologie“, so muß zur terminologischen Klärung noch folgendes gesagt werden.

Der Gebrauch des Terminus „idiopathische Lungenfibrose“ ist alles andere als klar und eindeutig, kann es meiner Meinung nach auch gar nicht sein. Autoren wie G a e n s l e r und Mitarbeiter (1972) oder C e g l a und Mitarbeiter (1976) begreifen unter einer „idiopathisch fibrosierenden Alveolitis“ ein fest definiertes Krankheitsgeschehen, das durch bestimmte Merkmale gekennzeichnet ist, u.a. durch einen progredienten Verlauf. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt danach im Mittel 3,5 bis 4,5 Jahre. Histologisch ist eine murale von einer desquamativen Form zu unterscheiden, in ca. 25 % der Fälle liegt eine familiäre Form vor.

Auf der anderen Seite der Skala steht der „normale“ Klinikarzt, der bei einem Patienten mit entsprechender Symptomatik und einigen klinischen Untersuchungsergebnissen, bei fehlendem Anhalt für eine exogene Ursache oder eine ursächliche Grunderkrankung die Diagnose einer idiopathischen, kryptogenetischen, unklaren, unbekannten (oder was immer) Lungenfibrose stellt. Ihm ist es zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nur bedingt möglich, retrograd vom Verlauf her eine exakte wissenschaftliche Diagnose zu stellen.

Umgekehrt warnt O t t o (1975) davor, ohne zwingende Gründe und beweisbare pathologische Strukturen eine unklare Lungenfibrose mit einem mutmaßlichen anamnestischen Faktor zu verknüpfen.

Ohne eine Wertung vornehmen zu wollen, sollte man aber stets im Auge behalten, daß aus der Unterschiedlichkeit des Beobachterstandpunktes eine inhaltliche Diskrepanz eines landläufig gebrauchten Terminus entstehen kann.

3. Das pathologische Substrat - zur Diskussion um eine murale und eine desquamative Form

Die bei oberflächlicher Betrachtung als terminologische Differenzen erscheinenden Meinungsverschiedenheiten zwischen englischen und amerikanischen Fachleuten beruhen in Wirklichkeit auf verschiedenen Interpretationen des histologischen Bildes der Lungenfibrose.

S c a d d i n g (1964) prägte den Begriff der „diffus fibrosierenden Alveolitis“, der mittlerweile in Großbritannien und anderen Ländern Verbreitung gefunden hat. Er bezeichnet damit eine histologische Erscheinung mit zwei charakteristischen Kennzeichen: zellige Verbreiterung der Alveolarwände mit der Tendenz zur Fibrosierung und außerdem große mononukleäre Zellen in den Alveolarlumina.

L i e b o w, gewissermaßen Vater der amerikanischen Szene, bevorzugt dagegen eine eigene Bezeichnung für das histologische Vorliegen vieler intraalveolärer mononukleärer Zellen: „Desquamative interstitielle Pneumonie“ (1965). Deutlich in Gegensatz dazu setzt er die „gewöhnliche interstitielle Pneumonie“. S c a d d i n g u.a. sehen diese Erscheinungsformen nur als desquamativen bzw. muralen Typ der diffus fibrosierenden Alveolitis an.

Während der terminologische Unterschied nur ein Streit um des Kaisers Bart ist, liegt der echte Dissens in der Frage, ob es sich nach L i e b o w, C a r r i n g t o n u.a. um zwei zu trennende Krankheitsbilder oder nach S c a d d i n g, H i n s o n u.a. nur um die beiden Pole eines morphologischen Spektrums ein und derselben Erkrankung (bei aller Einschränkung) handelt.

Ein wesentliches Argument der Gruppe um L i e b o w ist die Beobachtung, daß Patienten mit „desquamativ interstitieller Pneumonie“ wesentlich besser auf eine Cortisontherapie ansprechen, als solche mit einer

„gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie“ (S t a c k und Mitarbeiter, 1972). H e a r d (1976) führt dagegen die Tatsache ins Feld, daß mit Hilfe von Biopsieserien vielfach nachgewiesen worden sei, daß zellreiche Bilder später in fibrosierte, faserreiche Bilder übergehen können. Auch E. U e h l i n g e r (1976) ist davon überzeugt, daß beide Erscheinungsformen durch Übergangsbilder miteinander verbunden sind. Somit erscheint es nur vernünftig und plausibel, daß frühe, aktive Stadien ein besseres Ansprechen auf Kortikosteroide zeigen als späte.

Aus dem bisher Gesagten wird klar, daß bei der Frage nach dem pathologisch-anatomischen Substrat die Antwort zunächst nur lauten kann: d a s pathologisch-anatomische Substrat gibt es nicht.

Die ausführliche Arbeit des Pathologen O t t o (1975) gibt uns einen Eindruck von der Vielfältigkeit und Bunttheit des makroskopischen und vor allem des mikroskopischen Bildes der fibrosierenden Lungengerüsterkrankungen. Einige wesentliche Punkte daraus sollen an dieser Stelle erwähnt werden.

Für das Endbild einer Lungenfibrose gibt es prinzipiell zwei morphologische Möglichkeiten:

- die atelektatisch-indurative Fibrose oder
- die emphysematöse Lungensklerose (honeycomb lung).

Vom Typ der Fibrose und ihrem Verteilungsmuster können gewisse Rückschlüsse auf mögliche Ursachen gezogen werden. So ist z.B. für die Sklerodermie eine emphysematöse Lungensklerose bei Bevorzugung der basalen Lungenfelder charakteristisch.

Aus einer Vielzahl intravitaler Gewebeproben, die heute mit Hilfe verschiedener Biopsiemethoden gewonnen werden können, hat O t t o vier charakteristische Reaktionsformen des Lungeninterstitiums herauskristallisiert (Tab.).

Typ	Charakterisierung
1. Alveolitistyp	vorwiegend rundzellige Infiltration, Alveolarzellschwellung
2. interstitiell-prolif. Typ	mesenchymale Knospen, alveolär-septale Proliferation
3. tuberkuloider Granulomtyp	typisch bei Sarkoidose, Farmerlunge etc.
4. lymphofollikulärer Typ	Hinweis auf immunologisch überlagerte Gewebsreaktion

In den letzten zehn Jahren beobachtet O t t o eine deutliche Zunahme der interstitiell-proliferativen Erkrankungen, die unbehandelt eine schlechte Prognose haben.

Bei dem Versuch, diese vier Reaktionsformen in der Diagnostik als Handwerkszeug zu benutzen, wird man meiner Meinung nach schon bald auf Schwierigkeiten stoßen. Während Typ 1 (als initiale Durchgangsphase) und Typ 2 (akut-floride Erkrankung) eher auf Zeit und Verlauf einen Rückschluß erlauben, geben Typ 3 und Typ 4 mehr einen Hinweis auf mögliche Ätiologien.

In der internationalen Literatur nicht unwidersprochen ist der Anspruch von O t t o , aus dem histologischen Bild auf ein Ansprechen oder Nichtansprechen durch Kortikosteroide Aussagen treffen zu können. S c a d d i n g und H i n s o n (1967), B e n s o n und H u g h e s (1972) zweifeln an dieser Möglichkeit.

M e i e r - S y d o w und Mitarbeiter (1972) unterscheiden bei den Frühformen aus topographischer Sicht perilobuläre, peribronchiale bzw. perivaskuläre von den intralobulären perialveolären Formen. Den perilobulären Lungenfibrosen geht demnach in der Regel eine disseminiert-kleinherdige Granulomatose (z.B. Sarkoidose) voraus, den intralobulären dagegen eher eine Kollagenose oder eine „idiopathisch progressive interstitielle Lungenfibrose“.

Um die Verwirrung nicht zu groß werden zu lassen, möchte ich mich auf die vorigen Ausführungen beschränken. Sie haben wohl deutlich gezeigt, daß auch die pathologische

Begutachtung eines Gewebestückes keine Antwort im „entweder-oder-Prinzip“ zuläßt. Zu komplex sind die Fakten, zu fließend und mannigfaltig die Zusammenhänge und zu unzuverlässig die Korrelationen, um einfache und sichere Schemata benutzen zu können. Zur Verdeutlichung des Wesentlichen greife ich noch einmal auf meine Definition von Seite 5 zurück, die sich als ein freier Auszug aus einem Vortrag von W. S c h n e l l e r (Gauting, 1977) versteht: „Die Lungenfibrose hat ein Vorstadium, das alle Merkmale einer Entzündung zeigt. Dieses Geschehen ist reversibel. Bei der Entwicklung hin zu einer bleibenden Veränderung tritt im Interstitium eine Faserbildung mit resultierenden Verbreiterung des Raumes zwischen Alveolar- und Kapillarwand ein“.

4. Die Lungenfibrose - klinisches Bild und Lungenfunktion

Bereits H a m m a n und R i c h (1944) stellten bei der historischen Beschreibung ihrer vier Fälle von „akuter diffuser interstitieller Lungenfibrose“ fest, daß die klinischen Symptome jedes einzelnen Falles sich in einem gewissen Rahmen von denen der anderen unterschieden, insgesamt jedoch so charakteristisch waren, daß nach dem Auftreten der ersten beiden Fälle bereits beim dritten Patienten aus der Symptomatik die richtige Diagnose gestellt werden konnte.

Erinnert man sich an die anatomischen Begebenheiten, so ist es leicht verständlich, daß es einerseits im zeitlichen Verlauf kein einheitliches klinisches Bild geben kann, daß aber andererseits im Stadium der eigentlichen Fibrose eine relativ gesetzmäßige Symptomatik als logische Konsequenz der Veränderungen anzutreffen ist. Atemnot bei Belastung ist dabei mit Abstand das Kardinalsymptom. Zyanose, Husten und Tachypnoe runden das Bild ab. M l c z o c h (1976) umschreibt die Symptomatik dieser Atemnot aus primär pulmonalen Gründen als „Asthma pulmonale“

Bei der Beschreibung der funktionellen Atembehinderung sollte man nach S c a d d i n g (1974) ganz deutlich zwischen zwei Mechanismen unterscheiden, nämlich zwischen

der alveolo-respiratorischen Insuffizienz und der ventilatorischen Insuffizienz. Diese Unterteilung trägt der Tatsache Rechnung, daß in der Regel jeder Atembehinderung bei Lungenfibrose zwei pathogenetische Ursachen zugrunde liegen können.

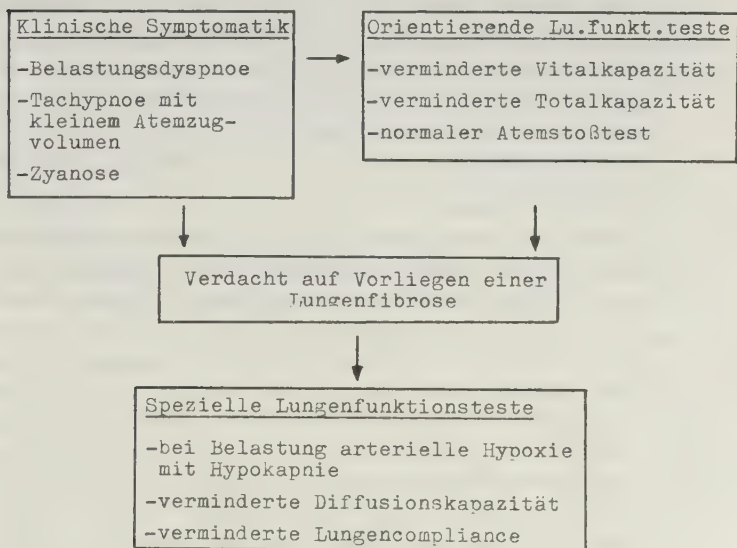
Charakterisierende Folge der alveolo-respiratorischen Insuffizienz ist die Diffusionsstörung. Als Erklärungshilfe führten A u s t r i a n und Mitarbeiter (1951) den Begriff des „alveolokapillären Blocks“ ein, der auf anschauliche Weise den Einfluß der Gewebsvermehrung zwischen Alveole und Kapillare (sei es durch zelluläre Elemente oder durch faserhaltiges Bindegewebe) auf den Gasaustausch beschreibt. Aus heutiger Sicht spielen eine Veränderung im Ventilations-Perfusions-Verhältnis verschiedener Alveolarbezirke und eine Reduzierung der Durchblutung der alveolären Kapillaren eine mindestens genauso große Rolle (S c a d d i n g , 1974, M a t t h y s und Mitarbeiter, 1976). Die Reduzierung des pulmonalen Gefäßsystems führt auf lange Sicht zum Cor pulmonale.

Methodisch nachweisbar sind derartige Veränderungen z.B. mit Hilfe der Diffusionskapazitätsmessung. Dabei wird die Menge CO gemessen, die pro Minute bei einem bestimmten Druck durch die alveolokapilläre Membran diffundiert. Der Übertritt des Gases wird durch die Geschwindigkeit der Diffusion begrenzt und ist von der Durchblutung unabhängig (A r z t , 1974). Sehr gute Hinweise auf eine bestehende Verteilungs- und Diffusionsstörung liefert auch die Bestimmung der arteriellen Blutgaswerte. Typisch sind dabei relativ normale pO_2 -Werte in Ruhe, die bei Belastung deutlich absinken. Wegen der bestehenden Hyperventilation kann es über einen pCO_2 -Abfall zu einer Partialinsuffizienz mit respiratorischer Alkalose kommen.

Der Grund für die ventilatorische Insuffizienz ist der Dehnbarkeitsverlust des Lungengewebes infolge fibrotischer Verhärtungen. Da die Atemwege von diesen Veränderungen in der Regel nicht betroffen sind, ist eine

restriktive Ventilationsstörung das typische Zeichen. In der Lungenfunktionsprüfung bedeutet das hauptsächlich eine deutliche Verminderung der Vitalkapazität bei normaler 1-Sekunden-Kapazität nach Tiffeneau. Diese Verminderung von Vital- und meist auch Totalkapazität entsteht wahrscheinlich über eine Einschränkung des inspiratorischen Reservevolumens (F r e y, 1976). Eine spezifischere Methode zur Feststellung einer Restriktion ist die Compliancemessung, die bei Fibrosekranken einen deutlich erhöhten Druckaufwand zur Bewegung gleicher Luftvolumina anzeigt. Um eine Erhöhung der Atemarbeit zu umgehen, steigert der Kranke bei geringer Atemtiefe die Atemfrequenz.

F r e y (1976) stellt in einem Schema den vernünftigen Verlauf einer Lungenfunktionsdiagnostik bei Lungenfibrose dar.



Nach der Erörterung so vieler Theorie drängt es mich noch zu der Bemerkung, daß all die aufgeführten diagnostischen Indikatoren wohl nur bei einem Idealfall von Lungenfibrose

aus dem Lehrbuch so vollständig zusammentreffen. In der Praxis wird man meist aus nur wenigen und mitunter diskreten Hinweisen die richtigen Schlüsse ziehen müssen. Eine Begleitobstruktion oder eine Sekundärinfektion soll uns dann wieder in Erinnerung rufen, daß wir es nur selten mit einer einzigen Krankheit zu tun haben.

5. Zur Therapie

Wesentlich für eine Therapie der Lungenfibrose sind vier grundsätzliche Gesichtspunkte.

- Nach M l c z o c h (1971) ist es von entscheidender Bedeutung, die richtige Diagnose zu dem frühest möglichen Zeitpunkt zu stellen, da nur im Initialstadium eine wirkliche Restitution im Bereich des Möglichen liegt. Mit einsetzender und fortschreitender Fibrosierung verschlechtern sich die Aussichten rapide.
- Zweitens kommt einer ätiologischen Klärung der Erkrankung eine wichtige Rolle zu. Dies gilt in besonderem Maße für die Fälle von Lungenfibrose, für die exogene Faktoren verantwortlich gemacht werden können. In Frühstadien ist eine Karenz derartiger Noxen (z.B. bei der Farmerlunge) die einfachste und wirkungsvollste Therapie. Aber auch bei anderen Fällen ermöglicht die Kenntnis der Ätiologie ein gezielteres medikamentöses Eingreifen.
- Wertvolle Hinweise auf die Richtung der medikamentösen Therapie kann grundsätzlich eine histologische Klärung des Typs und des Stadiums der Lungenfibrose bringen (O t t o , 1975). Ob es sich um ein ödematös-infiltratives Stadium oder um eine fortschreitende Proliferation des faserigen Bindegewebes handelt, ist sicher nicht ohne Einfluß auf die Wahl der Medikamente. Mit der per-bronchialen Biopsie steht uns heute in entsprechenden Kliniken ein geeignetes Hilfsmittel zur Erlangung derartiger Informationen zur Verfügung (C u j n i k , 1975, B l a h a , 1977). Für die Entwicklung einer fundierten Differentialdiagnose ist nach M e i e r - S y d o w (1976) die Biopsie unerläßlich.

- Zu bedenken ist auch die Frage, ob jeder Fall von Lungenfibrose therapiert werden soll, oder ob man sich mit einer Therapie nur auf progrediente Fälle beschränken sollte. M l c z o c h (1976, zitiert bei Meier-Sydow) hält es für möglich, daß ein ruhen-der Prozeß z.B. durch Immunsuppressiva wieder akti-viert werden könnte. In praxi dürfte es jedoch nicht ohne Schwierigkeiten sein, die Progredienz eines Prozesses stets richtig zu beurteilen und eine Ent-scheidung zu treffen, die möglicherweise wertvolle Zeit verstreichen läßt.

Trotz aller Bemühungen um eine effiziente Therapie und einzelner eindrucksvoller Erfolge sind die Resultate bis heute noch unbefriedigend.

An erster Stelle der Medikamente stehen wohl nach wie vor die Kortikosteroide (Prednisolon), die in vielen Fällen zu einer subjektiven Besserung führen. Ihre antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung scheint sowohl in einem überwiegend entzündlichen Stadium als auch bei progredient fibrosierenden Formen einen positi-ven Einfluß zu haben. Ein Stillstand des Krankheitsge-schehens gilt dabei bereits als ein Therapieerfolg (M e i e r - S y d o w , 1976).

Häufig in Kombination mit Kortikosteroiden werden sog. Immunsuppressiva (Azathioprin) eingesetzt. Sie dürften ihre Bedeutung hauptsächlich bei immunpathogenen Erkran-kungsformen haben, wie z.B. bei Begleiterkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, bei Nachweis organspezi-fischer oder organspezifischer Autoantikörper bzw. antinukleärer Faktoren.

In den letzten Jahren wurde besonders von zwei Arbeits-gruppen (um M e i e r - S y d o w und C e g l a in Frankfurt und um G r o s s in Berlin) die Wirkung des D-Penicillamins besonders bei fortgeschrittenen Fibrosestadien getestet. D-Penicillamin hemmt im Pro-zeß der Kollagensynthese die Quervernetzungen und ver-hindert auf diesem Wege einen weiteren Dehnbarkeits-

verlust der Lunge, was bei einer Reihe von Patienten zu einem subjekten Besserungsgefühl führt. Nach M e i e r - S y d o w (1976) sollte D-Penicillamin jedoch nur in Kombination mit Kortikosteroiden verordnet werden, da es allein keine ausreichende antiexsudative Wirkung besitzt.

Abschließende Erfahrungen über den Erfolg verschiedener Kombinationsschemata oder einzelner Monotherapien liegen zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vor. C e g l a (1975) berichtet jedoch von guten Ergebnissen mit der Dreierkombination Prednisolon, Azathioprin und D-Penicillamin. Trotzdem dürfte wohl deutlich geworden sein, daß die Suche nach weiteren Therapieprinzipien unbedingt notwendig ist.

III. Aussagen über Krankengut und methodisches Vorgehen. Dokumentation

1. Krankengut und methodisches Vorgehen

Grundlage meiner Untersuchungen sind alle Patienten des ZKH Gauting, die in den Jahren 1973 bis einschl. April 1976 zur Aufnahme kamen. In Zahlen ausgedrückt sind das recht genau 8000 Patienten. Im Verlauf der Arbeit kamen noch 2 Patienten aus einem späteren Zeitraum aus 1976 und 2 Patienten aus 1977 dazu. In Anbetracht des großen Anteils an Patienten mit Lungenerkrankungen in diesem Haus handelt es sich um ein vorselektiertes Patientengut.

Für jeden entlassenen Patienten wird in Gauting ein Diagnoseblatt angelegt, das es erlaubt, auf einen Blick neben diversen Details die klinische Haupt- und Nebendiagnose abzulesen. Die Durchsicht besagter 8000 Diagnoseblätter nach zunächst eher weitgefaßten Kriterien in Hinblick auf den Krankheitsbereich „fibrosierende Lungenerkrankungen“ lieferte schließlich den Grundstock für meine Arbeit.

Von vornherein unberücksichtigt blieben alle Fälle von Steinstauberkrankungen, die sog. Pneumokoniosen, denen in ihrer arbeitsmedizinischen Bedeutung eine eigene Untersuchung zukäme. Ebenso schieden alle banalen Vernarbungszustände nach destruktiven Lungenerkrankungen, wie der Tuberkulose, aus.

Bei der schwierigen Aufgabe, aus den verbliebenen Fällen unter Heranziehung aller diagnostischen Erkenntnisse die allzu unsicheren Verdachtsdiagnosen auszuschließen, sowie das endgültige Material in „harte Fälle“ und „Grenzfälle“ (Definition siehe S. 24) zu differenzieren, waren mir die Herren H. B l a h a und J. W e i g behilflich.

2. Dokumentation des Krankengutes

- Ätiologisch differenzierte Zusammenstellung

Aufgelistet in die verschiedenen Ätiologiegruppen ergibt sich folgende Verteilung:

Lungenfibrosen unklarer Ätiologie (darunter 11 Grenzfälle)	40
Allergische Alveolitiden (z.B. Farmerlungen)	21
Lungenfibrosen bei bestehender Systemerkrankung	5
Sarkoidose III	4
Strahlenfibrosen	4
V. a. arzneimittelinduzierte Lungenfibrosen	2
insgesamt	76

Mit 76 gesicherten Fällen auf ca. 8000 Patienten macht die Lungenfibrose-im weiteren Sinn-recht genau 1 % der Gesamterkrankungen im ZKH Gauting in dem beschriebenen Zeitraum aus.

Die Gruppe der Lungenfibrosen unklarer Ätiologie nimmt dabei mit 53 % den weitaus wichtigsten und sicher auch interessantesten Teil des Krankengutes ein. Ihr wird daher in dieser Arbeit das Hauptinteresse gelten.

- Dokumentarische Auflistung aller Fälle von Lungenfibrose unklarer Ätiologie

Als dokumentarische Grundlage aller folgenden Auswertungen und Kasuistiken möchte ich vorab eine Auflistung aller Patienten mit Lungenfibrose unklarer Ätiologie stellen, in der in codierter Kurzform die wesentlichen Symptome und klinischen Untersuchungsergebnisse aufgeführt sind.

Zum leichteren Verständnis dazu einige Erläuterungen vorweg.

E r l ä u t e r u n g e n

Von jedem Patienten wird der Anfangsbuchstabe des Familiennamens, der Vorname, das Alter zur Zeit der Erkrankung und die Krankenblattnummer, unter der der Patient im Archiv registriert ist, zur Identifizierung angegeben. Eine ausreichende Anonymität bei gleichzeitiger Überprüfbarkeit der Angaben dürfte dadurch gewährleistet sein.

Als klinische Hauptdiagnose wird die kurzgefaßte Diagnose des Entlassungsberichtes zitiert.

Nebendiagnosen werden nur dann angegeben, wenn sie von direktem pulmonologischem oder wichtigem Allgemeininteresse sind.

Zum besseren Verständnis der codierten Angaben über klinische Symptome und Ergebnisse klinischer Untersuchungen hierzu folgende Erklärungen:

Atemnot: 0 = Patient hat keine Atemnot
 4 = Patient hat Atemnot bei Belastung
 5 = Patient hat Atemnot in Ruhe
Das bei Ziffern 4 und 5 in den Codeangaben der folgenden Seiten eingeklammerte Wort „erniedrigt“ hat hier keinen Sinn.

Husten: 0 = Patient hat keinen Husten
 1 = Patient hat Husten

Zyanosezeichen: 0 = Patient hat keine eindeutigen Zyanosezeichen
 1 = Patient hat eindeutige Zyanosezeichen
Als eindeutige Zyanosezeichen gelten manifeste Schleimhautzyanose, Uhrglasnägel oder Trommelschlegelfinger.

LungenauskuItation: 1 = Patient hat Atemnebengeräusche
 2 = Patient hat normale Atemgeräusche
Diese Aussagen besitzen sehr wenig Spezifität, da unter Nebengeräusche alle trockenen und feuchten RG's zusammengefaßt sind. Systematische Angaben, z.B. über das Entfaltungsknistern, das bei Lungenfibrose gehäuft auftreten soll, sind in den vorgedruckten Anamnesebögen nicht vorhanden.

Beschwerdezeit: In der Regel Angabe des Zeitraumes in Monaten; falls Angabe in Jahren, wird dies vermerkt.

- Röntgenzeichen: 0 = Patient hat keinen Röntgenbefund im Sinne einer bindegewebigen Zeichnungsvermehrung
1 = Patient hat einen Röntgenbefund im Sinne einer bindegewebigen Zeichnungsvermehrung
- arterieller pO_2 : 0 = Blutgase wurden nicht bestimmt
2 = Blutgase sind im Bereich der Norm
4 = Blutgase sind bei Belastung erniedrigt
5 = Blutgase sind in Ruhe erniedrigt
- Ventilation: 0 = Lungenfunktionsprüfung nicht durchgeführt
2 = normale Lungenfunktion
6 = rein restriktive Ventilationsstörung
7 = restriktive Ventilationsstörung mit obstruktivem Anteil
- Diffusionskapazität: 0 = Diff.kapaz.messung nicht durchgeführt
2 = Diff.kapaz. im Normbereich
3 = Diff.kapaz. erniedrigt
- Compliance: 0 = Compliancemessung nicht durchgeführt
2 = Compliance im Normbereich
3 = Compliance erniedrigt
- Biopsie: 0 = keine Biopsie durchgeführt
8 = Biopsie ergibt normales Lungengewebe
9 = Biopsie ergibt eher zellreiche Fibrose
10 = Biopsie ergibt eher zellarme Fibrose
11 = Biopsie ergibt ein gemischtes Bild, in dem zellreiche und zellarme Bezirke nebeneinander existieren
- Unter dem Begriff Biopsie sind perbronchiale Biopsien, offene Lungenbiopsien und Sektionsergebnisse zusammengefaßt.
- Immunolog. Test: 0 = keine Testung auf organunspezifische Antikörper durchgeführt
2 = keine organunspezifischen Antikörper nachgewiesen
12 = organunspezifische Antikörper nachgewiesen
- Allgemeines: ? = Entsprechende Angaben sind in der Krankengeschichte nicht auffindbar
G = Patienten, bei denen unter dem Feld „Alter“ ein G verzeichnet ist, sind sog. Grenzfälle, d.h. solche Fälle, bei denen die klinische Diagnose „Lungenfibrose“ zwar gestellt ist, die Interpretation der Befunde jedoch auch gewisse Zweifel an der Ausschließlichkeit der Diagnose zuläßt.
Die Abgrenzung dieser Patientengruppe ist in Absprache mit H. B l a h a erfolgt.

Patient : A., Frieda Kr.bl.-Nr. : 859/75 Alter : 62

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose unklarer Genese G

Klin. Nebendiagnose : Bronchitis, Pneumonie

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>0</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>1</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>2</u>	<u>4</u>	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>5</u>	Ventilation	<u>6</u>
	Diff. kapaz.	<u>3</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>8</u>
	Immun. Test	<u>0</u>				

Patient : B., Ernst Kr.bl.-Nr. : 2651/75 Alter : 51

Klin. Hauptdiagnose : Chron. obstr. Bronchitis, Lu. emphysem G

Klin. Nebendiagnose : V. a. Lungenfibrose unklarer Genese

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>2</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>0</u>	<u>1</u>	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>5</u>	Ventilation	<u>7</u>
	Diff. kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>0</u>
	Immun. Test	<u>12</u>				

Patient : B., Karl Kr.bl.-Nr. : 2687/75 Alter : 61

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose unklarer Genese

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>0</u>	Zyanosezchn.	<u>1</u>
	Lu. ausk.	<u>1</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>1</u>	<u>2</u>	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>5</u>	Ventilation	<u>2</u>
	Diff. kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>8</u>
	Immun. Test	<u>0</u>				

Patient : B., Franziska Kr.bl.-Nr. : 2652/76 Alter : 82 G

Klin. Hauptdiagnose : resp. Insuff. bei fortgeschr. Lu. fibrose (Altersfibr. ?)

Klin. Nebendiagnose : absolute Arrhythmie

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>5</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>1</u>	Beschwerden seit Mon.	<u> </u>	<u>?</u>	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>5</u>	Ventilation	<u>0</u>
	Diff. Kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>0</u>
	Immun. Test	<u>0</u>				

Code :

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 0 = negativ, bzw. Test nicht ausgeführt | 7 = kombinierte Ventil.störung |
| 1 = positiv | 8 = keine Fibrosezeichen |
| 2 = normal | 9 = eher zellreiche Fibrose |
| 3 = erniedrigt | 10 = eher zellarme Fibrose |
| 4 = bei Belastung (erniedrigt) | 11 = gemischtes Bild aus 9 und 10 |
| 5 = in Ruhe (erniedrigt) | 12 = nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 = rein restriktive Ventil.stör. | |

Patient : C., Luciano Kr.bl.-Nr. : 401/76 Alter : 48

Klin. Hauptdiagnose : Chron. interst. Lu.fibrose unklarer Genese G

Klin. Nebendiagnose : _____

Klin. Symptome :	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	3	6	

Unters.ergebn. :	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	2	Ventilation	6
	Diff.kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun.Test	0				

Patient : C., Lawrence Kr.bl.-Nr. : 271/73 Alter : 46

Klin. Hauptdiagnose : Chron. interst. Lungenfibrose, Wabenlunge

Klin. Nebendiagnose : _____

Klin. Symptome :	Atemnot	5	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	1	8	

Unters.ergebn. :	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	4	Ventilation	0
	Diff.kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun.Test	0				

Patient : D., Josef Kr.bl.-Nr. : 36/77 Alter : 54

Klin. Hauptdiagnose : Z. n. UL-Resektion bei Lungen Ca.

Klin. Nebendiagnose : Interstitielle Lungenfibrose

Klin. Symptome :	Atemnot	0	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	2	Beschwerden seit Mon.	0	0	

Unters.ergebn. :	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	4	Ventilation	7
	Diff.kapaz.	2	Compl.	2	Biopsie	11
	Immun.Test	0				

Patient : G., Apostolos Kr.bl.-Nr. : 1557/74 Alter : 59

Klin. Hauptdiagnose : Chron. deformierende Bronchitis G

Klin. Nebendiagnose : Lungenfibrose unklarer Genese, Wabenlunge

Klin. Symptome :	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	0	1	

Unters.ergebn. :	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	5	Ventilation	7
	Diff.Kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	0
	Immun.Test	0				

0 = negativ, bzw. Test nicht	ausgeführt	7 = kombinierte Ventil.störung
1 = positiv		8 = keine Fibrosezeichen
2 = normal		9 = eher zellreiche Fibrose
3 = erniedrigt		10 = eher zellarme Fibrose
4 = bei Belastung (erniedrigt)		11 = gemischtes Bild us 9 und 10
5 = in Ruhe (erniedrigt)		12 = nicht organspezif. Auto - Ak
6 = rein restriktive Ventil.stör.		

Patient : G., Karl Kr.bl.-Nr. : 1722/75 Alter : 48

Klin. Hauptdiagnose : beginnende Lungenfibrose

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu.ausk.	2	Beschwerden seit Mon.	0	1	
<u>Unters.ergebn. :</u>	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	0	Ventilation	2
	Diff.kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun.Test	12				

Patient : G., Katharina Kr.bl.-Nr. : 1568/74 Alter : 63

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose unklarer Genese

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	0	Zyanosezchn.	0
	Lu.ausk.	2	Beschwerden seit Mon.	1	2	
<u>Unters.ergebn. :</u>	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	0	Ventilation	6
	Diff.kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	0
	Immun.Test	0				

Patient : H., Bruno Kr.bl.-Nr. : 283/76 Alter : 66

Klin. Hauptdiagnose : Bronchial-Ca im linken UL

Klin. Nebendiagnose : interstitielle, muskuläre Lungenfibrose

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	1
	Lu.ausk.	1	Beschwerden seit Mon.		<input <="" td="" type="text" value="?"/> <td></td>	
<u>Unters.ergebn. :</u>	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	4	Ventilation	2
	Diff.kapaz.	3	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun.Test	0				

Patient : H., Maria † Kr.bl.-Nr. : 2255/73 Alter : 81

Klin. Hauptdiagnose : Interstitielle Lungenfibrose, Wabenlunge

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu.ausk.	2	Beschwerden seit Mon.	1	2	
<u>Unters.ergebn. :</u>	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	0	Ventilation	0
	Diff.Kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun.Test	0				

Code :

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 0 = negativ, bzw. Test nicht ausgeführt | 7 = kombinierte Ventil.störung |
| 1 = positiv | 8 = keine Fibrosezeichen |
| 2 = normal | 9 = eher zellreiche Fibrose |
| 3 = erniedrigt | 10 = eher zellarme Fibrose |
| 4 = bei Belastung (erniedrigt) | 11 = gemischtes Bild aus 9 und 10 |
| 5 = in Ruhe (erniedrigt) | 12 = nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 = rein restriktive Ventil.stör. | |

Patient : J., Rainer Kr.bl.-Nr. : 37/77 Alter : 14

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose, desquamative Form

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	0	4	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	5	Ventilation	6
	Diff. kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	9
	Immun. Test	2				

Patient : K., Hans Kr.bl.-Nr. : 2146/73 Alter : 60

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose mit cystischem Umbau

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	0	2	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	0	Ventilation	6
	Diff. kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	0
	Immun. Test	2				

Patient : K., Berthold Kr.bl.-Nr. : 288/76 Alter : 28

Klin. Hauptdiagnose : Idiop. progress. muskuläre Lungenfibrose

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	2	Beschwerden seit Mon.	0	2	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	5	Ventilation	6
	Diff. kapaz.	3	Compl.	0	Biopsie	11
	Immun. Test	2				

Patient : K., Josef Kr.bl.-Nr. : 33/76 Alter : 61

Klin. Hauptdiagnose : Unklare, herdförmig interst. Lungenfibrose

Klin. Nebendiagnose : Karnifizierte Pneumonie

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	0	6	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	5	Ventilation	6
	Diff. Kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	0
	Immun. Test	2				

Code :

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 0 = negativ, bzw. Test nicht ausgeführt | 7 = kombinierte Ventil.störung |
| 1 = positiv | 8 = keine Fibrosezeichen |
| 2 = normal | 9 = eher zellreiche Fibrose |
| 3 = erniedrigt | 10 = eher zellarme Fibrose |
| 4 = bei Belastung (erniedrigt) | 11 = gemischtes Bild aus 9 und 10 |
| 5 = in Ruhe (erniedrigt) | 12 = nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 = rein restriktive Ventil.stör. | |

Patient : K.,Dieter Kr.bl.-Nr. : 2347/73 Alter : 31

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose unklarer Genese

Klin. Nebendiagnose : _____

Klin. Symptome :	Atemnot	?	Husten	1	Zyanosezechn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.		?	
Unters.ergebn. :	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	5	Ventilation	6
	Diff.kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	0
	Immun.Test	0				

Patient : K.,Robert Kr.bl.-Nr. : 13/75 Alter : 28

Klin. Hauptdiagnose : Interst. Lu.fibrose mit Beteilig.eos.Granulozyten

Klin. Nebendiagnose : _____

Klin. Symptome :	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezechn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	1	1	
Unters.ergebn. :	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	0	Ventilation	6
	Diff.kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	11
	Immun.Test	0				

Patient : K.,Karl † Kr.bl.-Nr. : 2166/73 Alter : 70

Klin. Hauptdiagnose : Tod durch Rechtsherzinsuffizienz

Klin. Nebendiagnose : Lungenfibrose

Klin. Symptome :	Atemnot	5	Husten	0	Zyanosezechn.	1
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.J.	1	5	
Unters.ergebn. :	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	0	Ventilation	0
	Diff.kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun.Test	0				

Patient : K.,Josef Kr.bl.-Nr. : 2378/73 Alter : 52

Klin. Hauptdiagnose : Interst. Lu.fibrose unbekannter Genese

Klin. Nebendiagnose : _____

Klin. Symptome :	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezechn.	1
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.J.	1	0	
Unters.ergebn. :	Rö.zeichen	1	art. pO ₂	5	Ventilation	7
	Diff.Kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	0
	Immun.Test	12				

Code :

- | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| 0 =negativ,bzw. Test nicht ausgeführt | 7 =kombinierte Ventil.störung |
| 1 =positiv | 8 =keine Fibrosezeichen |
| 2 =normal | 9 =eher zellreiche Fibrose |
| 3 =erniedrigt | 10 =eher zellarme Fibrose |
| 4 =bei Belastung (erniedrigt) | 11 =gemischtes Bild aus 9 und 10 |
| 5 =in Ruhe (erniedrigt) | 12 =nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 =rein restriktive Ventil.stör. | |

Patient : K., Jochen Kr.bl.-Nr. : 2195/73 Alter : 61
 Klin. Hauptdiagnose : Spontanpneumothorax G
 Klin. Nebendiagnose : Lungenfibrose
 Klin. Symptome : Atemnot

4

 Husten

0

 Zyanosezchn.

0

 Lu. ausk.

2

 Beschwerden seit Mon.

0

3

 Unters.ergebn. : Rö.zeichen

1

 art. pO₂

0

 Ventilation

0

 Diff.kapaz.

0

 Compl.

0

 Biopsie

0

 Immun.Test

0

Patient : L., Charitas Kr.bl.-Nr. : 1141/73 Alter : 70
 Klin. Hauptdiagnose : Lu. fibrose bds. (Autoaggr. krankheit?) G
 Klin. Nebendiagnose : _____
 Klin. Symptome : Atemnot

4

 Husten

1

 Zyanosezchn.

0

 Lu. ausk.

1

 Beschwerden seit Mon.

0

7

 Unters.ergebn. : Rö.zeichen

1

 art. pO₂

2

 Ventilation

6

 Diff.kapaz.

0

 Compl.

0

 Biopsie

0

 Immun.Test

12

Patient : M., Walter Kr.bl.-Nr. : 1680/73 Alter : 19
 Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose (Cysten-u. Wabenlunge)
 Klin. Nebendiagnose : Asthma bronchiale
 Klin. Symptome : Atemnot

4

 Husten

1

 Zyanosezchn.

0

 Lu. ausk.

2

 Beschwerden seit Mon.

3

6

 Unters.ergebn. : Rö.zeichen

1

 art. pO₂

0

 Ventilation

2

 Diff.kapaz.

0

 Compl.

0

 Biopsie

11

 Immun.Test

0

Patient : M., Franz Kr.bl.-Nr. : 60/76 Alter : 66
 Klin. Hauptdiagnose : Chron.interst. Pneumonie mit Überg.in Lu.fibrose
 Klin. Nebendiagnose : Hyperurikämie, Diab. mell., Myokardinsuff.
 Klin. Symptome : Atemnot

4

 Husten

1

 Zyanosezchn.

0

 Lu. ausk.

1

 Beschwerden seit Mon.

0

2

 Unters.ergebn. : Rö.zeichen

1

 art. pO₂

5

 Ventilation

6

 Diff.Kapaz.

0

 Compl.

0

 Biopsie

11

 Immun.Test

2

Code :

- | | |
|--|----------------------------------|
| 0 =negativ, bzw. Test nicht ausgeführt | 7 =kombinierte Ventil.störung |
| 1 =positiv | 8 =keine Fibrosezeichen |
| 2 =normal | 9 =eher zellreiche Fibrose |
| 3 =erniedrigt | 10 =eher zellarme Fibrose |
| 4 =bei Belastung(erniedrigt) | 11 =gemischtes Bild aus 9 und 10 |
| 5 =in Ruhe(erniedrigt) | 12 =nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 =rein restriktive Ventil.stör. | |

Patient : M., Annemarie Kr.bl.-Nr. : 1742/73 Alter : 33

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose unklarer Genese G

Klin. Nebendiagnose : Cor pulmonale

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>1</u>
	Lu. ausk.	<u>1</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>0</u>	<u>2</u>	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>2</u>	Ventilation	<u>7</u>
	Diff. kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>0</u>
	Immun. Test	<u>2</u>				

Patient : M., Ida Kr.bl.-Nr. : 1694/73 Alter : 52

Klin. Hauptdiagnose : V. a. Lu. fibrose (wabig-cyst. Veränder. im re. OL)

Klin. Nebendiagnose :

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>2</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>0</u>	<u>2</u>	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>0</u>	Ventilation	<u>7</u>
	Diff. kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>0</u>
	Immun. Test	<u>0</u>				

Patient : N., Elisabeth † Kr.bl.-Nr. : 449/73 Alter : 15

Klin. Hauptdiagnose : Chron. obstruktive Bronchitis G

Klin. Nebendiagnose : Lungenfibrose

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>5</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>1</u>
	Lu. ausk.	<u>1</u>	Beschwerden seit Mon. J.	<u>1</u>	<u>3</u>	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>5</u>	Ventilation	<u>7</u>
	Diff. kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>0</u>
	Immun. Test	<u>0</u>				

Patient : P., Josef Kr.bl.-Nr. : 1195/73 Alter : 21

Klin. Hauptdiagnose : Chron. interst. cystische Lungenfibrose

Klin. Nebendiagnose :

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>2</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>3</u>	<u>6</u>	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>0</u>	Ventilation	<u>7</u>
	Diff. Kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>11</u>
	Immun. Test	<u>0</u>				

Code :

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 0 = negativ, bzw. Test nicht ausgeführt | 7 = kombinierte Ventil.störung |
| 1 = positiv | 8 = keine Fibrosezeichen |
| 2 = normal | 9 = eher zellreiche Fibrose |
| 3 = erniedrigt | 10 = eher zellarme Fibrose |
| 4 = bei Belastung (erniedrigt) | 11 = gemischtes Bild aus 9 und 10 |
| 5 = in Ruhe (erniedrigt) | 12 = nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 = rein restriktive Ventil.stör. | |

Patient : P., Maria Kr.bl.-Nr. : 1510/75 Alter : 70

Klin. Hauptdiagnose : Chron. interstitielle Pneumonie

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	0	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	2	Beschwerden seit Mon.	0	4	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	2	Ventilation	0
	Diff. kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun. Test	0				

Patient : P., Ernst Kr.bl.-Nr. : 64/75 Alter : 64

Klin. Hauptdiagnose : Chron. karnifizierende Pneumonie, Übergang

Klin. Nebendiagnose : in Fibrose

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	9	6	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	5	Ventilation	2
	Diff. kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	11
	Immun. Test	0				

Patient : R., Emil Kr.bl.-Nr. : 1497/74 Alter : 54

Klin. Hauptdiagnose : Zentrilobuläre Fibrose der Lungen G

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	0	Husten	0	Zyanosezchn.	1
	Lu. ausk.	2	Beschwerden seit Mon.		2	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	0	art. pO ₂	0	Ventilation	0
	Diff. kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun. Test	0				

Patient : R., Richard Kr.bl.-Nr. : 80/76 Alter : 61

Klin. Hauptdiagnose : Chron. interstit. fibrosierende Pneumonie

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	1
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	0	2	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	2	Ventilation	6
	Diff. Kapaz.	3	Compl.	3	Biopsie	10
	Immun. Test	12				

Code :

- | | | |
|-----------------------------------|------------|-----------------------------------|
| 0 = negativ, bzw. Test nicht | ausgeführt | 7 = kombinierte Ventil.störung |
| 1 = positiv | | 8 = keine Fibrosezeichen |
| 2 = normal | | 9 = eher zellreiche Fibrose |
| 3 = erniedrigt | | 10 = eher zellarme Fibrose |
| 4 = bei Belastung (erniedrigt) | | 11 = gemischtes Bild aus 9 und 10 |
| 5 = in Ruhe (erniedrigt) | | 12 = nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 = rein restriktive Ventil.stör. | | |

Patient : R., Rita Kr.bl.-Nr. : 95/76 Alter : 36

Klin. Hauptdiagnose : Herdf. entzündl. Fibrose des Lg. gewebes

Klin. Nebendiagnose : Panmyelopathie

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>5</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>?</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>1</u>	<u>2</u>	

<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>5</u>	Ventilation	<u>6</u>
	Diff. kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>9</u>
	Immun. Test	<u>12</u>				

Patient : R., Georg Kr.bl.-Nr. : 1598/75 Alter : 69

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose

Klin. Nebendiagnose : Zentrilobuläres Emphysem

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>0</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>2</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>3</u>	<u>0</u>	

<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>2</u>	Ventilation	<u>7</u>
	Diff. kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>10</u>
	Immun. Test	<u>0</u>				

Patient : R., Wolfgang Kr.bl.-Nr. : 1425/74 Alter : 45

Klin. Hauptdiagnose : Lungenfibrose G

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>2</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>5</u>	<u>6</u>	

<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>5</u>	Ventilation	<u>6</u>
	Diff. kapaz.	<u>0</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>0</u>
	Immun. Test	<u>2</u>				

Patient : R., Karen Kr.bl.-Nr. : 1227/73 Alter : 30

Klin. Hauptdiagnose : Unklare Lungenfibrose

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	<u>4</u>	Husten	<u>1</u>	Zyanosezchn.	<u>0</u>
	Lu. ausk.	<u>2</u>	Beschwerden seit Mon.	<u>4</u>	<u>8</u>	

<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	<u>1</u>	art. pO ₂	<u>5</u>	Ventilation	<u>7</u>
	Diff. Kapaz.	<u>3</u>	Compl.	<u>0</u>	Biopsie	<u>9</u>
	Immun. Test	<u>2</u>				

Code :

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 0 = negativ, bzw. Test nicht ausgeführt | 7 = kombinierte Ventil.störung |
| 1 = positiv | 8 = keine Fibrosezeichen |
| 2 = normal | 9 = eher zellreiche Fibrose |
| 3 = erniedrigt | 10 = eher zellarme Fibrose |
| 4 = bei Belastung (erniedrigt) | 11 = gemischtes Bild aus 9 und 10 |
| 5 = in Ruhe (erniedrigt) | 12 = nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 = rein restriktive Ventil.stör. | |

Patient : S., Oto Kr.bl.-Nr. : 48/76 Alter : 44

Klin. Hauptdiagnose : Gerüstvermehrung d. Lunge unklarer Ätiol.

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	1
	Lu. ausk.	1	Beschwerden seit Mon.	0	3	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	2	Ventilation	7
	Diff. kapaz.	3	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun. Test	0				

Patient : Sch., Franziska Kr.bl.-Nr. : 1549/73 Alter : 65

Klin. Hauptdiagnose : Interst. Lu. fibrose mit Bildg. einer Wabenlunge

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	0	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	2	Beschwerden seit Mon.	0	3	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	0	Ventilation	6
	Diff. kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun. Test	0				

Patient : Sch., Erna Kr.bl.-Nr. : 1753/74 Alter : 34

Klin. Hauptdiagnose : Interst. Lu. fibrose, Typ Hamman-Rich

Klin. Nebendiagnose : Lues

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	4	Husten	1	Zyanosezchn.	0
	Lu. ausk.	2	Beschwerden seit Mon.	1	8	
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	0	Ventilation	0
	Diff. kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun. Test	12				

Patient : St., Margot Kr.bl.-Nr. : 121/76 Alter : 54

Klin. Hauptdiagnose : Chron. interstitielle Lungenfibrose

Klin. Nebendiagnose : _____

<u>Klin. Symptome :</u>	Atemnot	5	Husten	1	Zyanosezchn.	1
	Lu. ausk.	0	Beschwerden seit Mon.	?		
<u>Unters. ergebn. :</u>	Rö. zeichen	1	art. pO ₂	5	Ventilation	0
	Diff. Kapaz.	0	Compl.	0	Biopsie	10
	Immun. Test	0				

Code :

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 0 = negativ, bzw. Test nicht ausgeführt | 7 = kombinierte Ventil.störung |
| 1 = positiv | 8 = keine Fibrosezeichen |
| 2 = normal | 9 = eher zellreiche Fibrose |
| 3 = erniedrigt | 10 = eher zellarme Fibrose |
| 4 = bei Belastung (erniedrigt) | 11 = gemischtes Bil. aus 9 und 10 |
| 5 = in Ruhe (erniedrigt) | 12 = nicht organspezif. Auto - Ak |
| 6 = rein restriktive Ventil.stör. | |

IV. Ergebnisse der Datenauswertung aller Fälle von Lungenfibrose mit unklarer Ätiologie

Vorab muß darauf hingewiesen werden, daß bei einer Patientenzahl von 40 statistisch nur bedingt aussagekräftige Schlüsse gezogen werden können. Die gewonnenen Zahlen können bei dem bearbeiteten Krankengut sicherlich gute Hinweise im Sinne einer Tendenz geben, ohne dabei hohen Anspruch auf Allgemeingültigkeit zu stellen.

Im Vergleich mit anderen ähnlich gearteten Studien, stets unter Berücksichtigung aller Unterschiedlichkeiten, wird im folgenden eine in der Regel recht gute Übereinstimmung festzustellen sein.

1. Geschlechtsverteilung

Unter den 40 auszuwertenden Fällen ergab sich für die Geschlechtsverteilung ein Verhältnis männlich zu weiblich von 1,9 : 1. In absoluten Zahlen bedeutet dies 26 männliche zu 14 weiblichen Patienten.

	männlich	weiblich	insgesamt
Zahl der Patienten absolut	26	14	40
Zahl der Patienten in %	65	35	100

Zieht man zum Vergleich einige ähnliche Untersuchungen der letzten Jahre heran, so ergibt sich folgendes Bild:

W u r b s (1976) findet bei seinen 64 Patienten mit „diffuser interstitieller Lungenfibrose“ ein Verhältnis von 33 Männern zu 31 Frauen (1,1 : 1).

Allerdings ist es nicht ohne weiteres zulässig, diese Zahlen bei einem so komplexen Krankheitsbild pauschal gegenüberzustellen. So handelt es sich bei diesen 64 Patienten nur in 45 Fällen um solche mit unklarer Ätiologie, die Diagnose konnte nur 18mal histologisch gesichert werden. Bei 17 Patienten war die klinische Diagnose aus verschiedenen Gründen nicht endgültig gesichert (27 %). (Interessanterweise ergibt sich da eine Parallele zu den von mir ausgewerteten 40 Fällen, bei denen die 11 sog. Grenzfälle 28 % ausmachen.)

De Reme e und Mitarbeiter (1973) finden in einer Gruppe von 81 Patienten mit „chronisch interstitieller Pneumonitis und Fibrose“, die histologisch gesichert sind, 52 Männer und 29 Frauen, was einem Verhältnis von 1,8 : 1 entspricht, und meinen Werten damit sehr nahe kommt.

C e g l a (1976) differenziert dagegen die Geschlechtsverteilung nach histologischen Parametern. Er nennt getrennte Zahlen für die sog. murale bzw. desquamative Form der „idiopathisch fibrosierenden Alveolitis“. Demnach gilt bei der muralen Form ein Verteilungsverhältnis von 1 : 1. Diese Zahlen sind nur zu einem Teil aus eigenen Untersuchungen gewonnen, ein Großteil stammt aus einer literarischen Zusammenstellung (Gesamtzahl der Fälle: 300). Die Angaben über desquamative Verlaufformen sind einer Arbeit von W ö c k e l und M e e r b a c h (1972) entnommen, in der zahlreiche Fälle aus der Weltliteratur zusammengetragen sind. Dabei ergibt sich ein Verhältnis von 2 : 1 männlich zu weiblich. T u b b s und Mitarbeiter (1977) bestätigen dies (1,9 : 1) mit einer Untersuchung an 26 Patienten mit „desquamativ interstitieller Pneumonitis“.

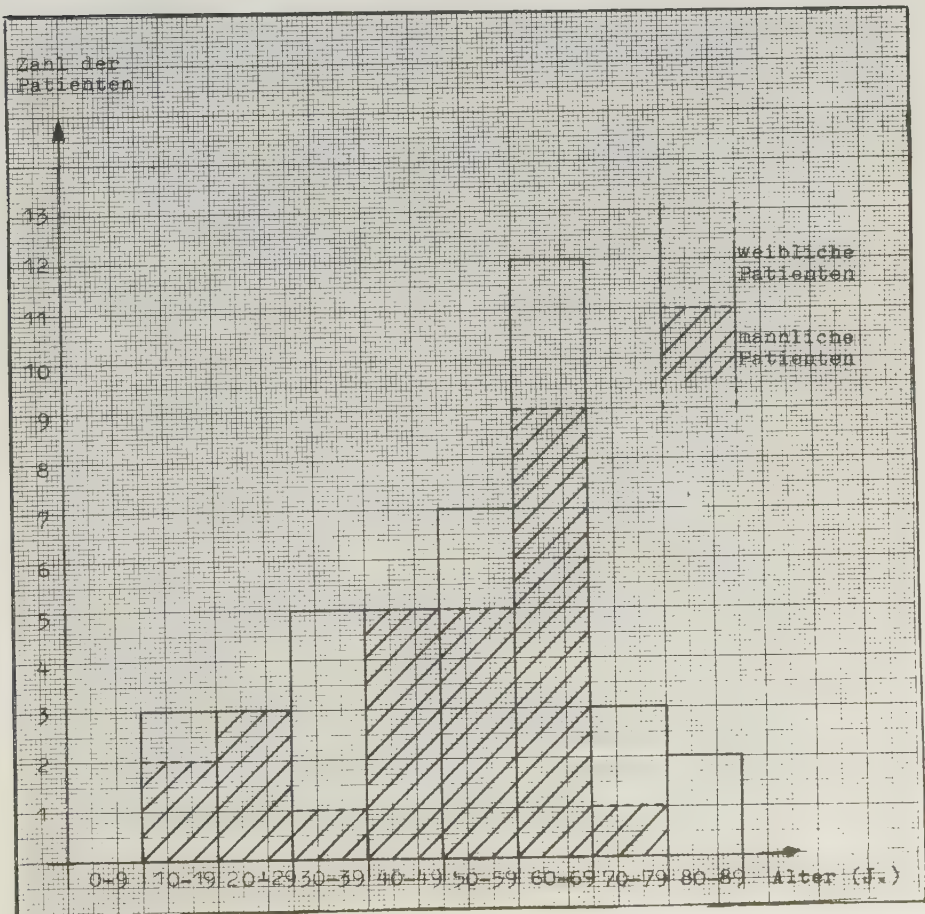
Da jedoch nach Meinung vieler Autoren in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine Mischform vorliegt, d e R e m e e und Mitarbeiter (1973) sprechen von 90 %, sind auch hier direkte Zahlenvergleiche nur mit Vorsicht zu ziehen.

Schon bei dieser einfachen Interpretation von Zahlen stößt man bald auf die Vielschichtigkeit des Problems Lungenfibrose, äußerlich gekennzeichnet allein in der Vielfalt der Terminologie!

2. Altersverteilung

Bei den 40 Patienten ergibt sich ein Durchschnittsalter von 51,2 Jahren bei einer Spannweite von 14 bis 82 Jahren. Bei einer nach Altersgruppen aufgeschlüsselten Betrachtung zeigt sich ein deutlicher Gipfel zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr. 60 % aller Patienten sind über 50 Jahre alt.

Altersgruppen (J.)	männlich	weiblich	insgesamt	
			absolut	in %
0 - 9	0	0	0	0
10 - 19	2	1	3	7,5
20 - 29	3	0	3	7,5
30 - 39	1	4	5	12,5
40 - 49	5	0	5	12,5
50 - 59	5	2	7	17,5
60 - 69	9	3	12	30
70 - 79	1	2	3	7,5
80 - 89	0	2	2	5



Die Ergebnisse stehen in gutem Einklang mit Erfahrungen anderer Autoren.

W u r b s (1976) gibt an, daß 62,5 % seiner Patienten über 50 Jahre alt sind, bei T u b b s und Mitarbeitern (1977) beträgt dieser Anteil 58 %. Bei einem ansonst ähnlichen Verteilungsmuster findet C e g l a (1976) ein Maximum zwischen 50 und 59 Jahren, bezogen auf 598 Fälle. In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die einführenden Bemerkungen zu diesem Kapitel hingewiesen.

3. Krankheitsdauer

Ausgewertet wird hier der Zeitraum zwischen dem ersten, entweder vom Patienten berichteten, oder früheren Arztberichten entnommenen, Auftreten von krankheitsverdächtigen Symptomen bis zum Zeitpunkt der Aufnahme im ZKH Gauting.

Bei 5 Patienten konnten in der Krankengeschichte keine entsprechenden Angaben gefunden werden.

Zeitintervall (Mon.)	männlich	weiblich	insgesamt absolut in %	
0 - 4	11	4	15	43
5 - 8	1	1	2	6
9 - 12	2	3	5	14
13 - 18	1	1	2	6
19 - 24	0	1	1	3
25 - 36	4	0	4	11
37 - 72	1	1	2	6
73	3	1	4	11

Auffallend hoch ist der Anteil von Patienten, deren Symptomatik als akut bezeichnet werden kann (bis 4 Mon.). 63 % liegen insgesamt unter der Ein-Jahres-Grenze. Aber immerhin 28 % zeigen Symptome länger als 2 Jahre, 11 % länger als 6 Jahre.

Bedingt vergleichbar sind diese Werte mit einer Untersuchung von T u b b s und Mitarbeitern (1977), die sich jedoch auf 26 Patienten mit einer desquamativen Form der „interstitiellen Pneumonitis“ beziehen. Darin ist die Gruppe bis 4 Monate weniger stark ausgeprägt (19 %), jedoch liegen auch 54 % unter der Ein-Jahres-Grenze, 38 % haben Symptome länger als 2 Jahre. Untersuchungen von C e g l a (1976) sind nicht vergleichbar, da sie den Zeitraum zwischen Beginn der Krankheit und Tod angeben.

4. Klinische Symptome

- Atemnot

Bei einem Patienten war in der Krankengeschichte keine eindeutige Angabe zu finden. Bei den übrigen 39 Patienten ergab sich folgendes Bild:

	absolut	in %
Keine Atemnot	4	10
Atemnot bei Belastung	29	72,5
Atemnot in Ruhe	6	15

In 87,5 % aller Fälle liegt demnach eine Atemnot vor, ein Wert, der von anderen Autoren bestätigt bzw. übertroffen wird:

T u b b s und Mitarbeiter (1977)	:	88 %
W u r b s (1976)	:	95 %
F u l m e r und Mitarbeiter (1976)	:	100 %
S c a d d i n g, H i n s o n (1967)	:	100 %

Diese hohe Korrelation macht die Atemnot zu einem aussagekräftigen Leitsymptom in der klinischen Diagnostik.

- Husten, Auswurf

33 von 40 Patienten (82,5 %) klagten in der Anamnese über Husten, 7 Patienten waren in dieser Hinsicht symptomfrei. In 30 % der Fälle handelte es sich um einen trockenen Reizhusten, während 21 Patienten (52,5 %) über mehr oder weniger Auswurf berichteten.

W u r b s (1976) gibt bei 70 % seiner Patienten Husten an, davon 33 % mit Auswurf.

In der Studie von T u b b s und Mitarbeitern (1977) klagten nur 65 % der Patienten über manifesten Husten.

Gerade bei einem so uncharakteristischen Symptom wie dem Husten sollte man die Zahlen nicht zu wichtig nehmen. Nebenher bestehende Krankheiten wie eine Bronchitis vermögen die Werte deutlich zu beeinflussen. Dies sollte uns einmal mehr als Hinweis dafür dienen, daß man es nur selten mit einem einzigen Krankheitsgeschehen zu tun hat.

- Zyanosezeichen

Bei 10 von 40 Patienten (25 %) imponierten manifeste Zyanosezeichen im Sinne von Lippen- und Schleimhautzyanose, Uhrglasnägeln oder Trommelschlegelfingern.

W u r b s (1976) findet bei 56 % der Fälle eine Zyanose der sichtbaren Schleimhäute, bei 7 Patienten (11 %) Trommelschlegelfinger. T u b b s und Mitarbeiter (1977) berichten in 46 % der 26 Fälle von Trommelschlegelfingern.

Bei der Interpretation dieser Zahlen darf nicht übersehen werden, daß bei 43 % des von mir untersuchten Krankengutes die Symptomatik weniger als 4 Monate bestand. Auch wenn diese Zeitangaben nicht den exakten Beginn des Krankheitsgeschehens bezeichnen, ist es trotzdem einsichtig, daß sich Trommelschlegelfinger in der Regel nicht schon nach einer relativ so kurzen hypoxämischen Phase ausbilden.

5. Untersuchungsergebnisse

- Röntgenzeichen

Bei 39 von 40 Patienten (97 %) zeigte das Röntgenbild Veränderungen im Sinne einer bindegewebigen Gerüstvermehrung, die sich in aller Regel als „streifig-fleckige oder noduläre Zeichnungsvermehrungen“, oder in fortgeschritteneren Stadien als „wabig-cystische Aufhellungsfiguren“ darstellen.

W u r b s (1976) kommt mit 96,5 % auf annähernd das gleiche Ergebnis. Bei T u b b s und Mitarbeitern (1977) zeigten alle Patienten pathologische Veränderungen des Röntgenbildes.

Obwohl zwischen Röntgenbild und morphologischem Substrat nur eine grobe Korrelation besteht (N u m b e r - g e r , 1976) , ist das Röntgenbild doch unerlässlich, um Hinweise für die Richtung der weiteren Diagnostik zu geben, und um den Verlauf der Krankheit zu kontrollieren. Allerdings sollte an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, daß eine Diagnosestellung allein aus dem Röntgenbild nicht möglich ist.

- Arterieller Sauerstoffdruck (pO_2)

Bei 27 Patienten (67 %) wurden im Rahmen der klinischen Untersuchungen die Blutgase bestimmt. Setzt man diese Zahl als 100 % an, so ergeben sich folgende Resultate:

	absolut	in %
In Ruhe normaler pO_2	7	26
pO_2 bei Belastung erniedrigt	3	11
pO_2 in Ruhe erniedrigt	17	63
insgesamt	27	100

Die Relation dieser Zahlen ist so zu verstehen, daß bei den meisten Patienten zunächst die Blutgase in Ruhe bestimmt werden. Erst wenn diese Werte wider Erwarten normal ausfallen, wird eine Blutgasuntersuchung bei Belastung durchgeführt, sofern der Zustand des Kranken dies erlaubt. Dabei wird davon ausgegangen, daß bei Patienten mit erniedrigtem Ruhe- pO_2 in aller Regel damit zu rechnen ist, daß auch bei Belastung Anzeichen einer Hypoxämie nachweisbar sind.

In diesem Sinne läßt sich feststellen, daß bei 74 % der getesteten Patienten eine arterielle Hypoxämie bei Belastung bestand.

W u r b s (1976) stellt bei 92 % seiner Fälle eine Belastungshypoxämie fest, F u l m e r und Mitarbeiter (1976) testeten 17 von 20 Patienten, bei denen sich dann durchweg eine arterielle Hypoxämie bei Belastung herausstellte. Andere Statistiken erlauben keinen Vergleich, da sie entweder nur zahlenmäßige Durchschnittswerte des arteriellen pO_2 angeben, zu geringe Patientenzahlen haben, oder aber aus früherer Zeit stammen (S c a d d i n g , 1967), wo Blutgasuntersuchungen offenbar noch nicht zur Routine gehörten.

Die von mir erhobenen Zahlen sind vermutlich aufgrund einer Anzahl von - aus verschiedensten Gründen - nicht ganz ausdiagnostizierten Fällen recht niedrig ausgefallen.

Da die Blutgasuntersuchung für den Patienten in Ruhe praktisch keine Belastung darstellt und heute labor-technisch ohne größere Schwierigkeiten durchführbar ist, sollte der Hinweis erlaubt sein, daß diese Untersuchung als wertvoller Indikator bei unklaren pulmonalen Prozessen und besonders bei drohender akuter respiratorischer Insuffizienz routinemäßig durchgeführt werden sollte.

- Lungenfunktionsprüfung (Ventilation)

Zur diagnostischen Abklärung wurde bei 30 Patienten (75 %) eine Lungenfunktionsprüfung vorgenommen.

Gemeint sind damit ausschließlich spiographische Messungen von Parametern wie Vitalkapazität, Atemzugvolumen, inspiratorisches Reservevolumen, thorakales Gasvolumen, funktioneller Totraum oder Sekundenkapazität.

Aus diesen Meßgrößen lassen sich verlässliche Schlüsse auf das Vorliegen einer Ventilationsstörung ziehen. So sprechen z.B. verminderte Vitalkapazität, vermindertes inspiratorisches Reservevolumen bei normaler Sekundenkapazität (in Relation zur Vitalkapazität) und normaler Atemstromwiderstand typischerweise für eine rein restriktive Störung. Ist die Sekundenkapazität ebenfalls vermindert, deutet dies auf eine mögliche zusätzliche Obstruktion.

Setzt man nun die Zahl von 30 Patienten wiederum als 100 % an, so ergibt sich folgende Verteilung:

	absolut	in %
normale Ventilation	5	17
rein restriktive Ventilationsstörung	15	50
kombinierte Ventilationsstörung	10	33
insgesamt	30	100

Die restriktive Ventilationsstörung als Folge der pathologischen Veränderungen am Lungengerüst ist bei insgesamt 83 % der untersuchten Patienten nachweisbar.

Auf ein ähnliches Ergebnis kommt W u r b s (1976) mit 85,5 % „vorwiegend restriktiven Ventilationsstörungen“ und einem Anteil von 65,5 % „ausschließlichen Restriktionen“. T u b b s und Mitarbeiter (1977) beschränken sich lediglich auf die Feststellung der reduzierten Vitalkapazität (bei 71 %) bei weitgehend unverändertem Tiffeneau-Test (1-Sekundenkapazität).

Nach A r z t (1974) ist die Lungenfunktionsprüfung unablässig für die Abschätzung des Stadiums der Krankheit, da oftmals funktionelle Störungen röntgenologisch-klinischen Befunden vorausgehen.

Der hohe Wert, der diesem Untersuchungsverfahren in der Diagnostik zukommt, darf jedoch wie bei allen anderen Indikatoren nicht dazu verleiten, die Diagnosestellung allein darauf zu gründen, oder einen negativen Befund als Indiz für eine Ausschlußdiagnose zu verwenden.

- Diffusionskapazität

Die Tatsache, daß es sich bei der Diffusionskapazitätsmessung der Lunge um ein eher aufwendiges und neuartiges diagnostisches Mittel handelt, erklärt die folgenden Zahlen.

Bei nur 7 von 40 Patienten (18 %) wurde eine derartige Untersuchung durchgeführt, von denen 6 eine deutliche

Herabsetzung der Diffusionskapazität zeigten.

Diese geringe Anzahl verwertbarer Fälle erlaubt keine vernünftige Interpretation, bestenfalls könnte man die Tendenz ablesen, daß Diffusionsstörungen bei Lungenfibrose in einem hohen Prozentsatz nachweisbar sind, was A r z t (1974) in dem Satz zusammenfaßt: „Alle Untersucher stimmen überein, daß die Diffusionskapazität bei Lungenfibrosen verringert ist“. In der Untersuchung von T u b b s und Mitarbeitern (1977) sind bei allen hierauf untersuchten Patienten mittel- bis schwergradige Diffusionskapazitätserniedrigungen festgestellt worden.

- Compliance

Ähnliches wie über die Diffusionskapazitätsbestimmung läßt sich auch über die Compliancemessung sagen. Bei nur 2 Patienten wurde sie durchgeführt, wobei nur einer eine deutliche Complianceerniedrigung zeigte.

Mit fortschreitender Fibrosierung kommt es zu einer Einschränkung der Dehnbarkeit der Lunge, was als Konsequenz höhere Drucke zur Bewegung relativ kleiner Volumen erfordert. Dieses mit der Compliancemessung erfaßbare Phänomen würde somit auch gewisse Rückschlüsse auf das Stadium der Erkrankung erlauben.

B o u s h y und N o r t h (1973) sowie M a t t h y s und Mitarbeiter (1976) sprechen dieser Methode jedoch in der Praxis wegen großer methodischer und biologischer Streuung, wegen des apparativen Aufwandes und nicht zuletzt wegen der Belastung des Patienten keine große Bedeutung zu.

- Histologie (Biopsie)

Bei 26 von 40 Patienten (65 %) wurde eine histologische Sicherung der Diagnose angestrebt. Diese relativ hohe Zahl ist umso beachtlicher, wenn man bedenkt, daß die Technik der perbronchialen Biopsie im ZKH Gauting erst im Laufe des Jahres 1973 eingeführt wurde.

Aus den 14 histologisch nicht geklärten Fällen rekrutieren sich vor allem die sog. Grenzfälle (8 Patienten).

Für die einzelnen Methoden ergab sich dabei unter Berücksichtigung der Ergebnisse folgende Verteilung:

	Ergebnis positiv	Ergebnis negativ	insgesamt
Perbronchiale Biopsie	18	2	20
Offene Lungenbiopsie	3	0	3
Sektion	3	0	3
insgesamt	24	2	26

Die 2 Patienten mit negativem histologischem Ergebnis, aber trotzdem aufrechterhaltener Diagnose, werden später noch auf das Problem der Repräsentanz perbronchialer Biopsien hinführen.

Für die 24 histologisch gesicherten Fälle ist eine weitere Differenzierung nach morphologischen Kriterien von Interesse, die in diesem Rahmen aber nur nach grobem Muster erfolgen kann.

Morphologie	absolut	in %
eher zellarme Fibrose	14	58,5
eher zellreiche Fibrose	3	12,5
gemischtes Bild	7	29
insgesamt	24	100

Ein klares Überwiegen der eher zellarmen Bilder ist augenscheinlich, auch wenn bei insgesamt 41 % noch ein mehr oder weniger ausgeprägtes entzündliches Geschehen eine Rolle spielt.

Auf die Schwierigkeiten, das bunte histologische Bild in bezug auf Ätiologie, Krankheitsstadium, Krankheitstyp oder Therapierbarkeit zu interpretieren, ist in den entsprechenden Kapiteln hingewiesen.

Eine in etwa vergleichbare Statistik zu finden war mir aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen der

einzelnen Autoren nicht möglich. Hauptsächlicher Grund hierfür ist der Streit, ob man die idiopathische Lungenfibrose in zwei Formen trennt (desquamativ-mural), oder diese nur als Pole eines einzigen Krankheitsbildes betrachtet. Dabei würde die zellarme Fibrose der muralen Form, die zellreiche eher der desquamativen Form entsprechen. Der relativ hohe Anteil gemischter Bilder (de Ramee und Mitarbeiter, 1972, sprechen sogar von 90 %) wäre dagegen eher ein Indiz für ein einziges, weitgefächertes Krankheitsbild.

- Immunologischer Test

In vielen Abhandlungen über die idiopathische Lungenfibrose taucht immer wieder der Verdacht auf, es könne sich dabei um eine immunologisch bedingte, womöglich um eine Autoaggressionskrankheit handeln. Grund dafür ist der labortechnische Nachweis verschiedener immunologischer Faktoren im Serum einzelner Patienten, wie z.B. nicht organspezifische Autoantikörper gegen Kerne, Endothel usw. Auch der Nachweis des Rheuma-Faktors wird oft in die Ätiologiediskussion einbezogen.

Bei meiner Auswertung ergab sich folgendes Bild:

	Anzahl der getesteten Patienten	posit. Befund	negat. Befund
nicht organspez. Antikörper	16	7	9
Rheuma-Faktor	14	5	9

Aufgrund des technischen Aufwandes handelt es sich bei dieser serologischen Untersuchung sicher nicht um ein klinisches Routineverfahren. Die daher rührende geringe Zahl an getesteten Patienten besitzt nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Unter Beachtung dieser Tatsache läßt sich feststellen, daß bei 44 % der getesteten Personen nicht organspezifische Antikörper nachgewiesen wurden, bei 36 % war der Rheuma-Faktor positiv.

Ohne die Werte direkt vergleichen zu wollen, folgende Zahlen als Information.

M o r r und v. W i c h e r t (1974) rechnen bei ca. 35 % aller Patienten mit „kryptogenetisch fibrosierender Alveolitis“ mit antinukleären Faktoren, bei ca. 50 % mit einem nachweisbaren Rheuma-Faktor (Antikörper gegen Immunglobulin G). Die Autoren weisen darauf hin, daß das Auftreten antinukleärer Faktoren nicht unbedingt mit einer rheumatischen oder LE-Symptomatik korreliert. D e R e m e e und Mitarbeiter (1972) fanden bei 40 % der getesteten Patienten einen positiven Rheuma-Faktor.

T u r n e r - W a r w i c k und H a s l a m (1971) sehen bei 37 % der Patienten einen antinukleären Faktor im Serum, bei 31 % einen Rheuma-Faktor. Sie stellen aber auch fest, daß das gemeinsame Auftreten von antinukleären Faktoren und Rheuma-Faktor eine Seltenheit ist.

In meinem Patientengut gab es in einem einzigen Fall eine derartige Konstellation.

V. Einige interessante Fallbeschreibungen mit Erörterung
sich ergebender Probleme

1. Zwei Fälle von Lungenfibrose unbekannter Ätiologie

Trotz der relativ großen Auswahl an idiopathischen Lungenfibrosen in meinem Krankengut ist es nicht ganz einfach, einen Fall mit klassischer Symptomatik und erwartungsgemäßen Untersuchungsergebnissen herauszufinden. In der Mehrzahl der Fälle ist die Befundkonstellation keineswegs so eindeutig, vollständig und widerspruchsfrei wie in dem zuerst zu beschreibenden Fall. Um die Grenzen des diagnostischen Spektrums zu erhellen, möchte ich jedoch nicht auf diesen „Vorzeigefall“ verzichten.

- Bei dem 28jährigen Bademeister Berthold K. (288/76) wurde erstmals 1972 röntgenologisch eine feinnoduläre Lungenzeichnung über beiden Unter- und Mittelfeldern festgestellt, die in letzter Zeit deutlich progredient war.

Nach einer akuten schweren Angina im Januar 1976 stellte der Patient einen Leistungsabfall fest, im August 1976 klagte er über Hustenreiz bei Anstrengung und über eine zunehmende Atemnot.

Das Röntgenbild vom Oktober 1976 zeigte eine eher große Lunge mit ausgedehnter, mehr nodulärer Durchsetzung, besonders der Unter- und Mittelfelder. Ein Kontrollbild vom Januar 1977 wies bereits eine Progredienz des Befundes auf (siehe Bild 1).

Immunologisch erwies sich nur der Waaler-Rose-Test mit 1:320 als positiv, Antikörper gegen Kerne, glatte Muskulatur etc. waren nicht nachweisbar, die Rheumaserologie war negativ.

Deutliche Hinweise lieferte die Lungenfunktionsprüfung. Eine Vitalkapazität von 2250 ml (40 % der Norm) bei einer Totalkapazität von nur 3250 ml (45 % der Norm) und einem Tiffeneau-Test von 87 % sprechen für eine starke restriktive Ventilationsstörung ohne obstruktiven Anteil. Die Diffusionskapazität erwies sich als erheblich herabgesetzt ($\text{DCO}_{\text{SB}} 9,50 \text{ ml CO/min/mm Hg}$, normal 34,0 // $\text{KCO}_{\text{SB}} 2,52 \text{ ml CO/min/mm Hg}$, normal 5,40).

Die Blutgasanalyse erbrachte zudem eine deutliche Partialinsuffizienz bei einer Ruhe- O_2 -Spannung von 56,0 mm Hg (normal 76 - 90 mm Hg) und eine CO_2 -Spannung von 38,2 mm Hg (normal 40 mm Hg).

Die perbronchiale Biopsie von Unter- und Mittellappen rechts lieferte schließlich das pathologische Substrat der klinischen Veränderungen. Der histologische Befund (W . S c h n e l l e r) lautet auszugsweise :

„...fibröse Verbreiterung der Alveolarsepten, zum Teil noch etwas zellreich; offenbar Lobuluszentrum mit muskulärer Hyperplasie getroffen, proliferierte Alveolarepithelien, einige desquamiert. Diagnose: Idiopathische progressive muskuläre Lungenfibrose" (Bild 2).

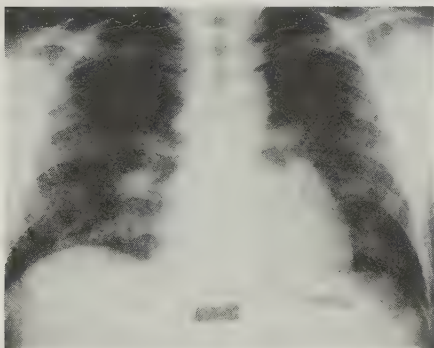


Bild 1

K., Berthold
Lungenübersicht
12. 10. 1976

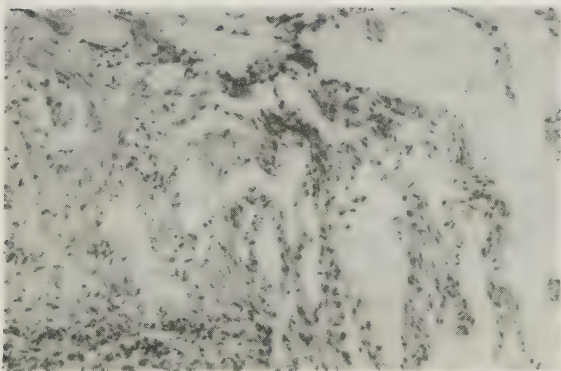


Bild 2 K. Berthold (E 3038/76), v. Gieson, 16-fach⁽⁺⁾

(+) Angabe der mikroskopischen Vergrößerung ohne Berücksichtigung des Okulars und der Bildvergrößerung

Klinisch paßt alles zusammen, der immunologische Aspekt ist vielleicht noch nicht ganz zu Ende untersucht bzw. untersuchbar, anamnestisch ist kein Hinweis auf eine plausible Ätiologie zu finden. Aufgrund dieser Ansammlung von Mosaiksteinen können wir zwar eine gute formale Diagnose stellen, ohne im Grunde aber zu wissen, was eigentlich dahintersteht. Das jugendliche Alter des Patienten und die Progredienz des Verlaufs sollte uns die ganze Problematik des Phänomens „idiopathische Lungenfibrose“ und die Fragwürdigkeit seiner Terminologie vor Augen führen. Was wir schließlich auf dem Sektionstisch sehen werden, das ist sicherlich Lungenfibrose. Die Frage muß aber lauten: Was war vorher?

Von Interesse könnte möglicherweise die Tatsache sein, daß der Patient Albino ist. Wenn auch ein ursächlicher Zusammenhang mit seiner Lungenerkrankung sehr hypothetisch erscheint, so sollte man doch im Sinne einer Informationspflicht in der modernen Medizin nicht über dieses Faktum hinweggehen. Beim Literaturstudium bin ich auf einen Artikel gestoßen, in dem D a v i e s und T u d d e n - h a m (1976) ein neues Syndrom beschreiben: „Familiäre Lungenfibrose in Verbindung mit Albinismus und Thrombozytopathie“. Darin wird eine Familie beschrieben, in der vier Mitglieder Albinos sind. Drei von ihnen haben eine Thrombozytopathie, die durch eine abgeschwächte Reaktion auf Kollagen charakterisiert ist. Der Vierte war vor kurzem an „kryptogenetisch fibrosierender Alveolitis“ verstorben. Auch zwei von den anderen haben eine „kryptogenetisch fibrosierende Alveolitis“. In einer Vergleichsstudie mit anderen Albinos und anderen Patienten mit einer derartigen Thrombozytopathie schien sich jedoch eher ein Zusammenhang zwischen Lungenfibrose und Thrombozytopathie abzuzeichnen.

Für eine Störung im Blutgerinnungssystem unseres Patienten ließ sich kein Anhalt finden, auch scheint es sich bei ihm um keine familiäre Form der idiopathischen Lungenfibrose zu handeln. Ein zufälliges Zusammentreffen beider Krankheiten ist somit wahrscheinlicher.

Um einen Kontrast zu schaffen, möchte ich als zweites einen Fall vom anderen Ende des diagnostischen Spektrums darstellen und erörtern, einen Fall, der sich in der Rubrik „Grenzfälle“ wiederfindet. Auch dieser Patient läuft unter der klinischen Hauptdiagnose einer „Lungenfibrose unklarer Ätiologie“, fordert jedoch in der Interpretation der Untersuchungsergebnisse ganz andere Maßstäbe.

- Die 61jährige Hausfrau Frieda A. (859/75) klagte seit 1974 über eine leichte Atemnot bei Belastung. 1975 wurde bei einer Röntgenkontrolluntersuchung erstmals der Verdacht auf eine Lungenfibrose geäußert. Bereits zwei Monate danach war eine Progredienz des Röntgenbefundes festzustellen.

Anamnestisch ist eine linksseitige unspezifische Pleuropneumonie 1971 und eine beidseitige Bronchopneumonie 1974 bemerkenswert.

Bei der Aufnahme 1976 zeigte das Röntgenbild eine diffuse streifige Zeichnungsvermehrung mit unscharf begrenzten grobfleckigen Einlagerungen und wabig-cystischen Aufhellungsfiguren, bereits im Sinne eines ausgebrannten Stadiums einer Lungenfibrose (siehe Bild 3).

Der Tuberkulintest ist negativ, im Sputum gelingt der Nachweis von *Candida albicans*, eine Immunfluoreszenzuntersuchung wurde nicht durchgeführt.

Die Lungenfunktionsprüfung lieferte bei einer Vitalkapazität von 2300 ml (79 % der Norm) und einer Einsekundenkapazität von 72 % Hinweise für eine mäßige restriktive Ventilationsstörung. Die stark erniedrigte Diffusionskapazität (DCO_{SB} 1,65 ml CO/min/mm Hg, normal 21,3) und ein in Ruhe deutlich erniedrigter Sauerstoffpartialdruck von 63,0 mm Hg (normal 72 - 87 mm Hg) sind gute Indikatoren für das Vorliegen eines Diffusionshindernisses in der Lunge.

Die im Rahmen einer Bronchoskopie durchgeführte perbronchiale Biopsie ergibt neben einer Bronchitis und pneumonischen Veränderungen das Vorliegen einer Epitheloidzellgranulomatose mit vereinzelter feiner Fibrose in den Alveolarsepten, die den Pathologen in der Beurteilung zu der Bemerkung führt, daß es sich histologisch um eine

Farmerlunge handeln könnte (Bild 4).

Eine daraufhin durchgeführte Untersuchung auf entsprechende Präzipitine war lediglich unspezifisch auf Heu schwach positiv. *Aspergillus fumigatus* und *Micropoly-spora faeni* waren negativ. Eine gründliche spezifische Anamnese ergab keinen vernünftigen Hinweis auf eine Exposition. Nicht mit Sicherheit auszuschließen sind auch noch eine Tuberkulose oder eine Sarkoidose.

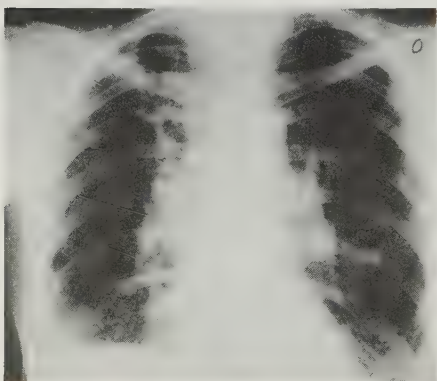


Bild 3

A., Frieda
Lungenübersicht
18. 6.1976

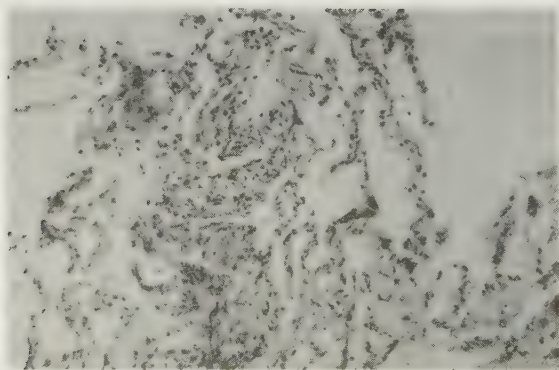


Bild 4 A., Frieda (E 1372/76), v.Gieson, 16-fach

Mit aller Deutlichkeit stellt sich bei diesem Fall die grundsätzliche Frage nach der Repräsentanz der Befunde. Eine Reihe von Befunden stehen nämlich in einem, wenn auch nicht gegenseitigen, so doch jeweiligen Gegensatz und ließen jeder für sich ganz verschiedene Schlußfolgerungen zu.

So besteht z.B. ein gewisser Widerspruch zwischen der schweren Diffusionsstörung mit beginnender Partialinsuffizienz und dem histologischen Befund einer granulomatösen Lungenerkrankung bei Bronchitis.

Ganz offensichtlich ist auch die Diskrepanz zwischen dem Röntgenbefund mit Fibrose, Cysten und Blasen und dem histologischen Ergebnis. In diesem Zusammenhang sei auch schon auf das Problem der Repräsentanz perbronchialer Biopsien (siehe S. 71) hingewiesen.

Die Lungenfunktionsprüfung und der Röntgenbefund passen wieder recht gut zusammen. Ob bei dem histologischen Hinweis auf ein pneumonisches Geschehen ein interstitiell entzündlicher Vorgang abzugrenzen oder auszuschließen ist, muß wohl offen bleiben, zumal schon bei den Begriffen (Pneumonie-interstitielle Pneumonie) eine Abgrenzung nicht ganz schlüssig ist. Eine Candida-Superinfektion liegt im Bereich des Möglichen.

Als interessantes Faktum sei noch hinzugefügt, daß die Patientin seit ihrem 15. Lebensjahr wegen Migräne Schmerzmittel vom Typ der Salicylsäure in langsam steigender Dosis zu sich nimmt, seit gut zehn Jahren ein bis zwei Tabletten pro Tag. Ob und inwieweit dieser Medikamentenabusus einen Einfluß auf die Entstehung dieser Lungenfibrose hat, muß als völlig unklar gelten. Zwar ist auch die Acetylsalicylsäure als mögliche Ursache einer Lungenparenchymschädigung in die Literatur eingegangen (siehe bei Meier - Sydow und Hain, 1974), doch handelt es sich dabei in der Regel um einen allergisch-immunologischen Prozeß, der nach ein- bis dreiwöchiger Einnahme zu einem plötzlichen und akuten Geschehen mit Dyspnoe, Fieber, Leukozytose sowie Eosinophilie führt. Ein Übergang von diesem Zustand in eine Lungenfibrose ist z.B. bei Nitrofurantoin beschrieben (HaaS und Mitarbeiter, 1973).

Wenn es jedoch erst nach über zehn Jahren intensiverer Einnahme zu einer Lungenfibrosen-Symptomatik kommt, ist dieser exogene Faktor zumindest als alleiniger Auslöser nicht sehr wahrscheinlich.

Das komplexe Bild des geschilderten Falles ist geeignet, einige grundsätzliche Überlegungen anzustellen. Bereits angesprochen ist die Frage nach der Repräsentanz der Befunde. Um aus den gegebenen und möglicherweise widersprüchlichen Informationen die richtigen Schlüsse zu ziehen, ist es unumgänglich, die Befunde zu werten, was von Fall zu Fall ganz individuell zu geschehen hat. In diese Entscheidung gehen viele Faktoren, wie z.B. klinische Erfahrung, Wissen um die Zuverlässigkeit einer technischen Untersuchungsmethode, Spezifität eines Befundes und vieles andere mehr, mit ein.

In der geschilderten Kasuistik ist in meinen Augen die Aussage der perbronchialen Biopsie, auch wenn das zunächst paradox klingen mag, das schwächste Glied in der diagnostischen Kette. Ein negativer histologischer Befund des perbronchial gewonnenen „senfkorngroßen“ Gewebepartikels muß durchaus keine Ausschußdiagnose sein und somit in diesem Fall auch in keinem echten Widerspruch zu Röntgenbild und Lungenfunktion stehen. Andererseits ist es aber auch nicht völlig auszuschließen, daß uns Röntgenbild und Lungenfunktion auf eine falsche Fährte locken. B l a h a (1977) stellt zu diesem Thema treffend fest, daß „...eine sogenannte Diagnose den Grad stärkerer oder schwächerer Wahrscheinlichkeit in sich bergen kann, je nach der Sicherheit der Merkmale, der Spezifität der Merkmale und je nach Sensivität der Merkmale“.

Einen wesentlichen Punkt zur Erlangung einer objektivierbaren Diagnose habe ich noch nicht genannt. Wie uns ein einzelner Mosaikstein noch keinen Eindruck von dem fertigen Bild gibt, so ist die Gefahr, daß uns ein einzelner Befund in eine falsche Richtung führt, groß. Falsche Diagnosen haben nicht selten ihre Ursache in einem „Beobachterirrtum“, der aus einer Einengung der Perspektive heraus entsteht und zu einem unscharfen Bild führt. Nur die Betrachtung

eines Gegenstandes von vielen Seiten her vermittelt uns eine plastische Vorstellung. Konkret bedeutet das - im Rahmen des nicht zuletzt finanziell Vertretbaren - möglichst viele und verschiedenartige Informationen, die dann von einem übergeordneten Punkt aus unvoreingenommen zu einem Bild zusammengefügt werden müssen. Auf diesem Wege kann der Grad der Wahrscheinlichkeit um ein gutes Stück erhöht werden.

2. Lungenfibrosen „bekannter“ Ätiologie

Zur Abrundung des Gesamtbildes der Lungenfibrose möchte ich in kurzer Form drei Fälle beschreiben, denen offenbar eine plausible Krankheitsursache zugeordnet werden konnte. Welche differentialdiagnostischen Schwierigkeiten darin verborgen sind, werden die folgenden Darstellungen zeigen.

Zunächst möchte ich zwei Fälle einer exogen-allergischen Alveolitis, beide als Farmerlungen diagnostiziert, vergleichend nebeneinanderstellen.

- Der 39jährige Landwirt Franz St. (1124/75) klagte seit zwei Jahren über Hustenanfälle mit wenig Auswurf, die besonders im Herbst und Winter bei der Arbeit mit staubigem Heu auftraten. Am jeweiligen Abend kam es dann zu Atemnotsanfällen bei fieberhaften Temperaturen. In dieser Zeit hatte sich auch eine allmählich zunehmende Belastungsdyspnoe ausgebildet.

Bei der serologischen Untersuchung konnte der Nachweis von Präzipitinen gegen Heu, *Aspergillus fumigatus* und *Micropolyspora faeni* geführt werden. Das Röntgenbild zeigte milchige Trübungen bis hin zu streifigen Strukturvermehrungen, mit Hilfe der perbronchialen Biopsie konnte der histologische Nachweis einer chronisch interstitiellen Pneumonie mit noch zahlreich vorhandenen zellulären Infiltraten und einigen epitheloidzellig-granulomatösen Reaktionen geführt werden. Die Lungenfunktionsprüfung ergab keinerlei Hinweis auf eine irgendwie geartete Ventilationsstörung, jedoch deutete die Blutgasanalyse auf eine deutliche Sauerstoffuntersättigung

mit beginnender Partialinsuffizienz hin (pO_2 50,0 mm Hg, pCO_2 35,0 mm Hg). Die BSG war mit 35/75 beschleunigt, die Elektrophorese zeigte die γ -Globuline mit 33 % deutlich vermehrt.

Ohne weiteren Kommentar möchte ich gleich die Geschichte eines zweiten Patienten folgen lassen.

- Die 68jährige Hausfrau Charlotte P. (1520/75) fiel im Mai 1975 bei der ärztlichen Untersuchung durch einen pathologischen Lungenröntgenbefund auf. Ca. zwei Jahre zuvor bemerkte sie erstmals eine allgemeine Müdigkeit bei gleichzeitigem Husten mit etwas Auswurf. Zudem fiel ihr eine langsam zunehmende Atemnot bei Belastung und eine allmähliche Gewichtsabnahme auf.

Die Lungenfunktionsprüfung ergab völlig normale Werte, die Blutgaswerte bewegten sich jedoch an der untersten Normgrenze (pO_2 69,0 mm Hg, pCO_2 37,5 mm Hg). Die serologische Untersuchung auf Präzipitine fällt für *Microspora faeni* positiv aus, für Heu und *Aspergillus fumigatus* schwach positiv.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchung eines biopsierten Gewebsstückes lautet auf eine Epitheloidzellgranulomatose mit noch reichlichen Rundzellinfiltraten. Einige Alveolarsepten sind dagegen weniger zellreich und bereits leicht fibrös (Bild 5). Interpretierend sei eine Tuberkulose oder Sarkoidose nicht sicher auszuschließen, die Anzeichen sprächen aber mit großer Wahrscheinlichkeit für eine exogen-allergische Alveolitis vom Typ der Farmerlunge.

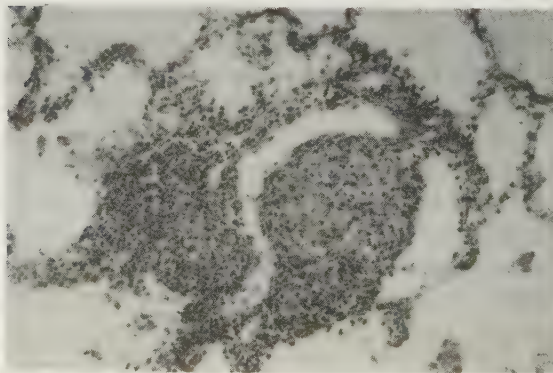


Bild 5

P., Charlotte
(E 3338/75)
v. Gieson
16-fach

Diese, dem ersten Fall zunächst stark ähnelnde Konstellation wird jedoch erst dann interessant, wenn man erfährt, daß von der Patientin anamnestisch nicht der geringste Hinweis für eine Exposition zu erfahren ist. Sie hat angeblich nie in der Landwirtschaft gearbeitet oder anderweitig mit gelagertem Heu o.ä. zu tun gehabt.

Während beim ersten Patienten mit seiner klassischen Symptomatik und den passenden klinischen Befunden keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten auftauchen, ist eine Entscheidung im zweiten Fall nicht ganz einfach. Zwar läßt die histologische Beurteilung noch die Möglichkeit einer Sarkoidose oder Tuberkulose offen (die Epitheloidzellgranulome sind eine relativ unspezifische Reaktionsform), doch das Röntgenbild und vor allem der geschilderte Präzipitinnachweis lenkt die diagnostischen Gedanken schnell in eine bestimmte Richtung. Der zu vermutende stattgehabte Kontakt mit entsprechenden, im Blut löslichen Antigenen steht natürlich im Widerspruch zu den anamnestischen Angaben.

Unter der Voraussetzung, daß diese Angaben verläßlich sind, halte ich es für besser, mit der Bezeichnung „Farmerlunge“ sehr vorsichtig umzugehen. Dieser Begriff bezeichnet eindeutig, und seit dem 1. Januar 1977 auch offiziell in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen, eine Berufskrankheit. Die fraglich positiven Reaktionen auf Heu und Microspora faeni haben keine große Beweiskraft, und ein Aspergillenkontakt kann auch andere Ursachen haben.

Da ein derartiges histologisches Bild jedoch erst nach einer länger dauernden Antigenexposition entsteht, muß die Suche nach einer möglichen Quelle als noch nicht abgeschlossen gelten. Bis zu einem Nachweis hat die Diagnose „exogen-allergische Alveolitis“ nur den Wert einer Arbeitshypothese.

Als drittes Beispiel möchte ich einen interessanten Fall vorstellen, bei dem ein ursächlicher Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung im Bereich des Möglichen liegt, aber doch nicht als gesichert zu gelten hat.

- Bei der 63jährigen Maria P. (1689/76) begannen die Krankheitserscheinungen im Sommer 1976 mit dem Auftreten von Erythemen im Gesicht und an den Händen und kurz darauf

mit Atemnot, Husten mit Auswurf und Fieber. Im Juli 1976 wurde bei einer ambulanten Röntgenkontrolle eine zunehmende Verschattung in beiden Lungenunterfeldern festgestellt. Im Oktober kam die Patientin ins ZKH Gauting. An den Fingern, am Handrücken und an den Ellenbogen fanden sich scharf begrenzte, gerötete und stark atrophische Herde mit Nekrosen. Das Röntgenbild war weiter progredient, die Lungenfunktionsprüfung ergab eine leichte restriktive Ventilationsstörung ohne obstruktiven Anteil bei deutlich erniedrigten Blutgaswerten (pO_2 55,0 mm Hg, pCO_2 27,0 mm Hg) und einer bestehenden Hyperventilation. Die im Rahmen einer Bronchoskopie durchgeführte perbronchiale Biopsie ergab die Diagnose einer interstitiellen Lungenfibrose vom proliferativen Typ (Bild 6). Der pathologische Befund enthielt den Hinweis, daß dieser Fibroses-typ u.a. bei Kollagenkrankheiten vorkomme.

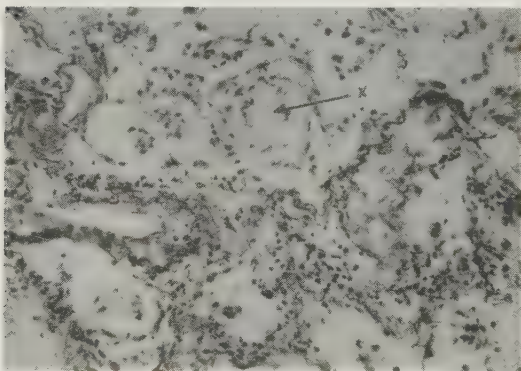


Bild 6

P., Maria
(E 3238/76)
v. Gieson
16-fach

x= zwiebelscha-
lenförmige
mesenchymale
Knospung

Zur Weiterbehandlung wurde die Patientin im Dezember ins Krankenhaus München-Schwabing verlegt. Dort wurden auch die Hautveränderungen histologisch und immunhistologisch als ein discoider Lupus Erythematodes verifiziert. Für einen systematischen LE konnte serologisch kein Nachweis erbracht werden (LE-Latex-Test negativ), im Immunfluoreszenztest waren lediglich organunspezifische Antikörper

gegen glatte Muskulatur mit schwach positivem Ausfall nachweisbar.

Nach einem kurzen Urlaub kam die Patientin im Januar 1977 in Schwabing wieder zur Aufnahme. Sie war in einem schlechten Allgemeinzustand und litt unter Husten und inspiratorischer Atemnot. In der Lungenfunktionsprüfung zeigte sich eine deutliche Zunahme der restriktiven Ventilationsstörung bei weiterer Verschlechterung der Blutgase (pO_2 47 mm Hg). Die Verdichtungen im Röntgenbild hatten zugenommen, ebenso eine über beiden Unterfeldern hörbare „Sklerophonie“. Die Hautveränderungen waren unverändert. Trotz einer zusätzlich zur Steroidbehandlung begonnenen Imurek-Therapie kam es zu einer weiteren Verschlechterung, der die Patientin am 9. Februar 1977 im akuten Rechtsherzversagen erlag.

Die Frage, die sich aus wissenschaftlicher Sicht in diesem Fall stellt, ist, ob möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem Erythematodes discoides (?) und der Lungenfibrose besteht. Die Diagnose des KH Schwabing lautete: „Progrediente interstitielle Lungenfibrose vom interstitiell-proliferativen Typ mit chronischem discoidem Lupus Erythematodes bei fehlenden Hinweisen für einen systemischen visceralen Erythematodes“

Abgesehen von der Formulierung legt der Umstand, daß es keinen serologischen Hinweis auf einen disseminierten Erythematodes gibt, die Vermutung nahe, daß beide Erkrankungen unabhängig voneinander existieren. Per definitionem schließt ein discoider Erythematodes eine viscereale Beteiligung aus. Die alte Gliederung des LE beinhaltete neben der discoiden und der visceralen Form den sogenannten subakuten disseminierten Erythematodes, bei dem zur discoiden Ausprägung auch viscereale Symptome hinzukommen.

R ö c k l, der nur noch in „integumentalen“ und „visceralen“ Erythematodes differenziert, betont ausdrücklich das Vorkommen von Übergängen.

Die strikte Festlegung auf die oben zitierte Diagnose, die sich offenbar nur auf den negativen Ausfall einiger LE-Latex-Teste stützt, erscheint mir aus verschiedenen Gründen nicht ganz glücklich. Einige Befunde der Patientin, wie Fieber, Abgeschlagenheit, stark erhöhte BSG und eine deutliche Dysproteinämie (39,0 % -Globulin, Ig G) sind zwar relativ unspezifische Zeichen, die jedoch gut in die

Symptomatik einer visceralen Beteiligung passen würden.

Nach der makroskopischen Sektionsbegutachtung scheint es sich um anatomische Veränderungen der Lunge zu handeln, die zumindest mit denen bei einem pulmonalen Erythematodes vereinbar wären (fraglich karnifizierende Pneumonie bzw. Lungenfibrose).

Der zugehörige histologische Befund erbringt das Bild eines schweren Lungenödems, zudem Hinweise für ein pneumonisches Geschehen mit Fibrin, abgeschilferten Alveolarepithelien, Granulozyten, aber auch jungem Bindegewebe in den Alveolen. Herdförmige interstitielle Fibrose kommt gelegentlich vor. Die Lungengefäße zeichnen sich durch zahlreiche entzündliche Infiltrate und Thrombosierungen aus.

Eine abschließende Interpretation dieser Befunde ist nicht erfolgt. Ein pneumonisch anmutendes Bild mit Verdickungen und rundzelligen Infiltrationen der Alveolarwand ohne ausgeprägte diffuse Fibrose ist nach M. G r o s s und Mitarbeitern (1972) das typische Bild beim Erythematodes visceralis. Bei nur 4 von 30 entsprechenden Fällen berichtet T u r n e r - W a r w i c k (1977) von einer erheblichen Fibrose.

Viele der aufgeführten Befunde, zudem der enge zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ersten Hautveränderungen und der beginnenden internen Symptomatik mit Fieber, Atemnot und Husten, lassen im Rückblick doch mit erhöhter Wahrscheinlichkeit den Schluß auf ein allgemeines autoimmunologisches Geschehen zu.

Daß eine ausführliche Auseinandersetzung mit der differentialdiagnostischen Problematik nicht nur von akademischem Interesse ist, zeigt gerade dieser Fall mit Deutlichkeit. Bei der Betrachtung des therapeutischen Vorgehens stellte sich mir die Frage, warum man mit einer zusätzlichen immunsuppressiven Behandlung so lange zugewartet hat. Eine positive Beeinflussung des trotz Cortisongabe progredienten Verlaufs ist im nachhinein zwar rein hypothetisch, aber bei dem Verdacht auf ein autoimmunologisches Geschehen hätte diese therapeutische Möglichkeit eine größere Chance verdient gehabt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auch in der Gruppe der Lungenfibrosen „bekannter“ Ätiologie eine große Anzahl von

Fällen steckt, deren Ätiologie so klar gar nicht ist. Auch hier fällt die Entscheidung zur Diagnose oft durch die Beantwortung der Frage: Welche Wahrscheinlichkeit überwiegt? Demzufolge ist es auch nicht auszuschließen, daß der eine oder andere Fall von Lungenfibrose mit einem -bzw. einem falschen- ätiologischen Faktor verknüpft wird. Wie eng der Grat ist, auf dem man sich dabei manchmal bewegt, zeigte uns der letzte Fall. Der menschliche Wunsch nach Kausalität mag mitunter sein übriges beitragen.

3. Das Problem der Diagnose am Beispiel der Lungenfibrose

Im vorigen Kapitel wurde an einigen Stellen das Problem der Diagnose im Rahmen der Lungenfibrose bereits angesprochen. In der Tat ist gerade das komplexe Gebiet der Lungenfibrose in besonderem Maße geeignet, sich einige grundlegende Gedanken über den Begriff der Diagnose zu machen. Der Weg von der Diagnose als bloßes Etikett mit automatisch resultierendem Therapieablauf hin zur Diagnose als Anregung zur differenzierten Beschreibung eines Sachverhalts oder Prozesses ist in allen Gebieten der Medizin eine aktuelle Forderung, man denke z.B. an die Psychiatrie.

B l a h a (1977), der eine ganze Reihe von fruchtbaren Anstößen zu dieser Frage veröffentlicht hat, spricht von der Diagnose als „Cluster“, als „Traube“ und „Informationshaufen“, bei dem eine Fülle von Einzelinformationen den Individualfall charakterisieren sollen.

Die bloße Diagnose „Lungenfibrose“ ist absolut nichtssagend und unbrauchbar, wenn sie nicht durch Einzelinformationen ergänzt wird. Nach B l a h a ist sie nur der Stengel, an dem die Trauben aufgehängt sind.

Für den Fall der Lungenfibrose könnte man die notwendigsten Informationen in folgenden sieben Punkten zusammenfassen:

- Angaben über ätiologische Vermutungen
- anamnestische Hinweise auf die Dynamik des Prozesses
- Informationen über die akute Symptomatik
- röntgenologische Informationen über den groben makroskopischen Zustand der Lunge

- histologische Auskünfte über Art und Ausmaß der Veränderungen
- Informationen über das Ausmaß der Folgen der Erkrankung in bezug auf Lungenfunktion, Blutgase und kardiale Veränderungen
- eventuell Mutmaßungen über die prospektiven Aussichten

Aus übergeordneter Sicht ist die Diagnose der Lungenfibrose in verschiedenen Dimensionen faßbar. Da ist zunächst einmal die *B r e i t e*, die das Spektrum der fibrosierenden Prozesse in der Lunge aufnimmt. Man könnte den Begriff der Lungenfibrose fälschlicherweise bis zur banalen Vernarbung z.B. einer alten Tuberkulose ausdehnen. Ob man sich jedoch auf fibrotische Veränderungen des Interstitiums beschränken sollte, wie es viele Autoren durch die Bezeichnung „interstitielle Lungenfibrose“ suggerieren, erscheint mir eher fragwürdig. Der Gautinger Leiter des Pathologischen Instituts, W. S c h n e l l e r, weist in einem Vortrag 1977 darauf hin, daß sich bei einer „interstitiellen“ Fibrose alle Lungenanteile beteiligen, man denke etwa an die Zelldesquamation in die Alveolen oder an die fibrosierenden Vorgänge an den terminalen Bronchioli und an den Arteriolen.

S c a d d i n g (1974) geht sogar so weit, den Gebrauch des Wortes „interstitiell“ an der Lunge völlig in Frage zu stellen. Seiner Meinung nach ist eine Unterscheidung in Parenchym und Interstitium, wie z.B. an der Niere oder an der Leber, aufgrund funktioneller Wertigkeit nicht eindeutig möglich, weswegen er diese Bezeichnung in seinen Veröffentlichungen vermeidet.

Breite in einem etwas anderen Sinne bedeutet auch die Einbeziehung von Krankheitsbildern wie Silikose, Sarkoidose oder Farmerlunge in den Rahmen einer diffusen Fibrose des Lungengerüstes. Nach M l c z o c h (1976) hat diese -zur Kenntnis zu nehmende- Begriffsausweitung einen Fortschritt in unser diagnostisches Denken gebracht. Den weitesten und zugleich vernünftigsten formalen Bogen der Begrenzung kann man vielleicht mit dem Überbegriff „fibrosierende Lungengerüsterkrankungen“ herstellen.

Als zweite wesentliche Dimension der Diagnose müssen wir die *L ä n g e*, oder besser die zeitliche Ausdehnung erkennen. Das betrifft zunächst die Progredienz des Krankheitsverlaufs, die bei der idiopathischen Form der Lungenfibrose von besonderem Interesse ist. Neben foudroyant und in kurzer Zeit letal verlaufenden Formen sind in der Literatur auch eine Vielzahl von chronischen, nur langsam fortschreitenden Verläufen beschrieben. Interessanter noch ist der zeitliche Faktor in bezug auf das Problem, das sich mit den Schlagworten „Vorstadium - irreversibles Endstadium“ umreißen läßt. Die Schwierigkeit liegt vor allem darin, den „Umschlagspunkt“, der sicherlich in hohem Maße individuell verschieden ist, zu definieren. Selbst wenn Hinweise für den Verdacht auf ein Vorstadium bestehen, muß es als völlig ungewiß gelten, ob dieses Stadium jemals in eine Fibrose übergeht. Andererseits erlaubt uns ein ausgebranntes Stadium oft genug keinen Rückschluß mehr auf eine eventuelle Ätiologie. *B l a h a* pointierte diese Tatsache aus chirurgischer Sicht in einem Vortrag 1976 mit den Worten: „je ausgeprägter die Fibrose, umso schwerer die Diagnose“.

Zur Illustration der angesprochenen Problematik möchte ich an dieser Stelle eine weitere Kasuistik vorstellen.

- Bei der 36jährigen Patientin *Usniye O.* (457/75) wurde bei einer Röntgenuntersuchung ein streuherdiger Lungenbefund festgestellt, worauf sie mit dem Verdacht auf eine disseminierte Tuberkulose nach Gauting kam. Seit 5 Jahren bemerkte sie eine zunehmende Atemnot bei Belastung, aktuell klagte sie über Atemnot, Schwitzen und Husten mit wenig grünlichem Auswurf. Klinisch konnte kein Hinweis auf eine Tuberkulose erbracht werden, Sputum und Kulturen waren negativ. Ebenso wenig gelang der Nachweis von Präzipitinen gegen Heu, *Aspergillus* o.ä., oder von organunspezifischen Antikörpern. Lediglich das Sputum war positiv auf *Candida albicans*.

Die Werte der Lungenfunktionsprüfung deuteten auf eine kräftige restriktive Ventilationsstörung, der pO_2 war mit 58,0 mm Hg bei einem pCO_2 von 37,5 mm Hg bereits deutlich erniedrigt.

Bei der im Rahmen der Bronchoskopie durchgeführten per-bronchialen Biopsie konnten neben einer chronischen Bronchitis zahlreiche Epitheloidzellgranulome mit indifferenten Riesenzellen nachgewiesen werden, das Alveolengerüst war leicht fibrös verstärkt. Interpretierend sei der Befund mit einer Sarkoidose vereinbar, eine Tuberkulose oder eine andere granulomatöse Entzündung sei jedoch nicht auszuschließen. Unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse wurde bei der Patientin die Verdachtsdiagnose einer Sarkoidose im Stadium III gestellt.

Besonders auffällig und interessant sind die stark wechselnden Röntgenbefunde, die per definitionem in einem gewissen Widerspruch zu einer Sarkoidose III stehen, und die die Radiologen zu dem Hinweis bewegt haben, daß es sich eher um einen Lungengerüstprozeß vom Typ einer Alveolitis oder einer Kollagenose handeln könnte. Die Grenzen der radiologischen Auflösungsmöglichkeiten werden sichtbar! (Siehe dazu Bilder 7 - 10)

Der Nachweis von Granulomen in Lunge und Leber, die negativen Tuberkulosezeichen, die kleine Lunge und die schwere Funktionsbeeinträchtigung passen gut zum Bild der Sarkoidose III, die Motilität der Röntgenbefunde läßt gewisse Zweifel aufkommen. Die Zweifel müssen jedoch nicht nur auf die Richtigkeit der Diagnose gerichtet sein, sondern möglicherweise auch auf den Wert einer starren Stadieneinteilung, wie in diesem Fall nach W u r m. Eine derartige Schematisierung trägt wohl der Tatsache zu wenig Rechnung, daß jede Erkrankung letztlich eine Individualität darstellt, die sich nur bis zu einer gewissen Grenze ausrechnen läßt.

Erinnern wir uns der angesprochenen Thematik, so ist dieser Fall sehr schön geeignet, die Dimension der Zeit, bzw. die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten zu verdeutlichen. Die Antwort auf die Frage, ob es sich hier um eine Sarkoidose oder um eine Lungenfibrose handelt, muß wohl lauten: Beides ist richtig. Aber wir sind uns dabei bewußt, daß dies unbefriedigende Antworten sind, die, obwohl objektiv richtig, jede für sich den Sachverhalt durch Weglassen einer wichtigen Information verfälscht. Während die Bezeichnung

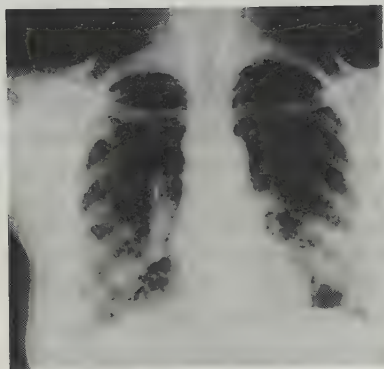


Bild 7 18. 4.1975

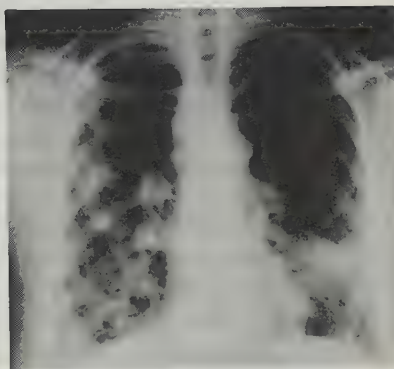


Bild 8 12.5.1975

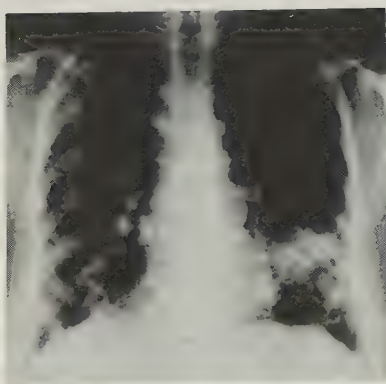


Bild 9 12. 6.1975

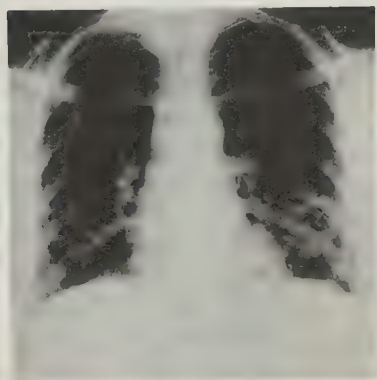


Bild 10 27.6.1975

O., Usniye, Lungenübersicht, chronologischer Ablauf

„Lungenfibrose“ den Eindruck erweckt, als wüßten wir nichts über den Ausgangspunkt der Erkrankung und die konditionierenden Faktoren, so verharmlost die „Sarkoidose“ den in diesem Stadium ablaufenden Prozeß der Ablösung von der

Grundkrankheit hin zu einer verselbständigten und kaum mehr zugänglichen Endphase.

Dieses Beispiel führt uns auch noch einmal die fast unlösbar erscheinende Schwierigkeit vor Augen, den Übergangspunkt von Vorstadium zu Endphase zu definieren oder gar in praxi feststellen zu wollen. Bei der Unvollkommenheit des Wissens und unserer bisherigen Methoden muß diese Frage wohl vorerst von akademischem Interesse bleiben.

Daß diagnostische Probleme ihre Ursache nicht nur in der Natur der Krankheit haben müssen, sondern daß diese bei unseren heutigen Möglichkeiten auch technischen Ursprungs sein können, demonstriert der folgende Fall.

- Die 54jährige Margot St. (121/76) wird im Oktober 1976 in schlechtem Allgemeinzustand eingewiesen. Bei der Untersuchung fielen eine Zyanose von Gesicht und Lippen sowie eine bereits in Ruhe bestehende Atemnot auf. Anamnestisch erwähnenswert sind ein „grippaler Infekt“ im Frühjahr 1975, in dessen Folge sie über Atemnot bei Belastung klagte, und eine doppelseitige Pneumonie im April 1976. Innerhalb eines Jahres habe sie zudem 20 kg an Gewicht verloren.

Das Röntgenbild zeigte eine fleckige, teils retikuläre Zeichnungsvermehrung über beiden Lungen mit Wabenbildungen, das Tomogramm verdeutlichte eine homogene Verbreiterung beider Hili. Die Lungen sind klein, es handelt sich um das „typische“ Bild einer Lungenfibrose.

Eine Lungenfunktionsprüfung muß wegen des schlechten Allgemeinzustandes unterbleiben, die Blutgasanalyse erbrachte jedoch eine schwere Ruhezypoxämie mit Partialinsuffizienz (pO_2 47,0 mm Hg, normal 74 - 89 mm Hg).

Die wegen der auffälligen Hili durchgeführte Mediastinoskopie weist normale mediastinale Lymphknoten, aber ein einzelnes Epitheloidzellgranulom im umgebenden Bindegewebe nach, ein Befund, der in einem gewissen Widerspruch zu der klinisch vermuteten schweren Fibrose steht.

Trotz des erhöhten Risikos entschließt man sich deshalb wenige Wochen später zu einer perbronchialen Biopsie, wobei der Nachweis einer „chronisch fibrosierenden Lungen-

fibrose vom Alveolitistyp mit Übergang in Wabenlunge" gelang. Es handelt sich um einen noch floriden Prozeß.

Der geschilderte Ablauf auf dem Weg zur Diagnose, hinter dem ganz sicher der beste Wille zu einer lückenlosen Beweisführung steht, könnte einen fast zu der ironischen Bemerkung verleiten: „Hättet Ihr auf die Mediastinoskopie verzichtet, wäre der Fall ganz klar gewesen!" So aber fand sich ein Epitheloidzellgranulom, das nun gar nicht zu der schwersten Diffusionsstörung und der vermuteten diffusen Fibrose passen wollte. Um die entstandene Unsicherheit aufzulösen, wurde nach einem gewissen zeitlichen Abstand eine perbronchiale Biopsie durchgeführt, die das pathologische Substrat und somit die endgültige Diagnose zutage förderte. Durch kollagene und elastische Fasern verbreiterte Alveolarsepten und eine andernorts bereits die Grundstruktur zerstörende schwere Fibrose zeigten den Übergang in das ausgebrannte Endstadium einer wahrscheinlich idiopathischen Lungenfibrose an. Granulome in der Lunge konnten nicht nachgewiesen werden, so daß es sich bei dem mediastinalen Befund eher um ein zwar interessantes, ansonsten aber unerhebliches Nebenergebnis handeln dürfte.

Zwei Dinge führt uns dieses Beispiel noch einmal vor Augen, die für die Diagnostik der Lungenfibrose von großer Wichtigkeit sind. Da wäre zunächst das Problem der Multimorbidität, das bei der Lungenfibrose in ganz besonderem Maße zu berücksichtigen ist. Abgesehen von seltenen, in der Literatur beschriebenen „Zweiterkrankungen", wie z.B. Morbus Hodgkin (H o r t o n und Mitarbeiter, 1977), Morbus Waldenström (I s e m a n und Mitarbeiter, 1976), akute lymphatische Leukämie (I y e r und Mitarbeiter, 1976), Alveolarzellkarzinom (L u t w y c h e , 1976), Neurofibromatose (W e b b und G o o d m a n , 1977), Sjögren-Syndrom (S c h a t t e n k i r c h n e r und Mitarbeiter, 1976) u.a., die zum Teil wegen möglicher immunologischer Zusammenhänge von wissenschaftlichem Interesse sind, schafft die Lungenfibrose durch eine weitreichende Beeinträchtigung und Schädigung des gesamten Lungengewebes die Voraussetzungen für eine Reihe von sekundären Erkrankungen. (Anmerkung:

Bei den zitierten Literaturstellen handelt es sich um die jeweils neuesten Berichte). Dabei kommt der Therapie mit Kortikosteroiden und evtl. mit Immunsuppressiva besonders auf dem Gebiet der Superinfektionen ein negativ bahnender Einfluß zu. Candida- und Aspergillenfektionen sind bei einer Reihe von Patienten aus meinem Krankengut nachgewiesen.

Eine Einschränkung der Atemmechanik aufgrund des Dehnbarkeitsverlustes kommt prinzipiell dem Entstehungsmechanismus einer Pneumonie entgegen. Ein bereits bestehendes oder ein im Spätstadium der Fibrose entstehendes Emphysem verändert durch die damit verbundene Obstruktion das „typisch restriktive“ Lungenfunktionsbild der Lungenfibrose.

Zum anderen werden wir einmal mehr auf die Notwendigkeit einer vernünftigen Interpretation der Befunde hingewiesen. Daß klinisch alles widerspruchsflos zusammenpaßt, ist sicherlich die seltene Ausnahme. Deshalb und um eine zumutbare Belastung der Patienten nicht zu überschreiten, sollte es das Ziel einer sorgsam Abwägung der Kriterien sein, scheinbar widersprüchliche Indizien richtig zu deuten und in eine vernünftige Relation zu den übrigen Befunden zu setzen.

4. Die Rolle der perbronchialen Biopsie

Im folgenden möchte ich anhand von zwei Fallbeschreibungen etwas auf die Rolle der perbronchialen Lungenbiopsie bei der Diagnostik von Lungenfibrosen und auf die Repräsentanz des histologischen Befundes eingehen.

Sicherlich liefern klinische Untersuchungsmethoden, und hier allen voran die verschiedenen Lungenfunktionsprüfungen, wichtige Indizien, die in Richtung Lungenfibrose deuten. Nicht zuletzt die Unzulänglichkeit röntgenologischer Aussagen in bezug auf Differentialdiagnose und Ätiologie machen es jedoch besonders in Frühstadien notwendig, den Versuch einer histologischen Klärung mittels eines chirurgischen Eingriffs zu unternehmen.

Ohne auf Probleme wie Indikationsstellung oder gar auf technische und methodische Fragestellungen eingehen zu wollen,

bleibt festzustellen, daß sich die perbronchiale Lungenbiopsie aufgrund einer sehr niedrigen Komplikationsrate und einer relativ hohen Ausbeute an verwertbarem Lungengewebe ihren festen Platz in der Diagnostik diffuser Lungengerüsterkrankungen erobert hat, und in den entsprechend ausgestatteten Häusern immer mehr zum Routineeingriff wird. Im ZKH Gauting rechnet man nach B l a h a (1977) in etwa 80 % der Fälle mit Lungengewebe, wobei 65 % verwertbares und beurteilbares Material liefern. Als Komplikationen traten dabei unter 1 % nennenswerte Blutungen und unter 3 % Pneumathoraces auf.

Einen Einblick in die in Gauting unter der Leitung von F. C u j n i k gewonnenen Erkenntnisse geben die beiden folgenden Tabellen, wobei erstere sämtliche klinischen Diagnosen auflistet und die zweite den Posten der Fibrosen weiter differenziert. Für die 980 ausgewerteten perbronchialen Biopsien bedienen wir uns der Befunde des Leiters des Pathologischen Institutes im ZKH Gauting, W. S c h n e l l e r .

Tab. 1: Ergebnisse aus 980 perbronchialen Lungenbiopsien

Diagnose	Anzahl
Karzinome	54
Sarkoidose	144
Tuberkulose	45
Fibrosen	79
Pneumonien	96
Obstruierende Erkrankungen	79
Andere	158
Keine definitive Diagnose	32
Normales Lungengewebe	293
	980

Tab. 2: Bei 980 perbronchialen Lungenbiopsien fanden sich:

Interstitielle Lungenfibrosen (ohne weitere Angaben)	40
Zentrilobuläre Lungenfibrosen	14
Zellarme perivaskuläre Lungenfibrosen	3
Herdförmige peribronchiale Lungenfibrosen	2
Interstitielle Lungenfibrosen mit muskulärer Zirrhose	2
Schwere Lungenfibrose (vom Typ Hamman-Rich)	1
Herdförmige Desquamativpneumonien	4
Interstitielle proliferative Lungenfibrosen	3
Farmerlungen mit Lungenfibrose (von 16 perbronchial gesicherten Farmerlungen)	10
Insgesamt	79

Ist bei einem Patienten eine perbronchiale Biopsie durchgeführt worden, so hat sich für den Kliniker immer die Frage zu stellen, ob es sich bei dem gewonnenen Material um ein repräsentatives Gewebsstück handelt, bzw. welche Aussagekraft dieser Information zukommt. Daß das Ergebnis einer perbronchialen Biopsie nicht immer eine wertfreie Information darstellt und entgegen einer gesissenen Versuchung auch nicht als gesicherte Diagnose zu gelten hat, zeigt uns der folgende Fall.

- Bei der 33jährigen Karen R. (1227/73) wurde erstmals 1972 aufgrund des Röntgenbefundes, einer leichten restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörung und einer beginnenden Belastungsdyspnoe der Verdacht auf eine unklare Lungenfibrose ausgesprochen. Im August 1976 kam die Patientin dann wieder zur Vorstellung. Es bestand eine manifeste Atemnot bei Belastung, der Röntgenbefund war als progredient anzusehen.

Bei der Lungenfunktionsprüfung stellte sich eine mäßige Restriktion mit deutlich obstruktivem Anteil heraus (Vitalkapazität 83 % der Norm, Tiffeneau-Test 52 %, normal 73 %). Zudem erwies sich die Diffusionskapazität als stark erniedrigt (DCO_{SB} 6,0 ml CO/min/mm Hg, normal 27,0 // KCO_{SB} 1,65 ml CO/min/mm Hg, normal 5,89).

Die Blutgasanalyse zeigte bei einem pO_2 von 67,5 mm Hg und einem pCO_2 von 34,5 mm Hg eine Partialinsuffizienz an.

Die histologische Beurteilung einer am 26. August durchgeführten perbronchialen Biopsie lautete: "...normales Lungengewebe, ohne jede entzündliche Veränderung. Kein Anhalt für eine Fibrose". Da diese erstaunliche Mitteilung in einem gewissen Gegensatz zur vermuteten Diagnose stand, entschloß man sich am 3. September zu einer erneuten Biopsie, die schließlich den Befund lieferte: "...örtlich verbreiterte Alveolarsepten, örtlich mit Entzündungszellen und Proliferation der Alveolarepithelien. Diagnose: Inter-alveoläre Entzündung im Sinne einer subakuten interstiellen Pneumonie".

Wenn wir uns die Frage stellen nach der Repräsentanz perbronchialer Biopsien, gilt es, eine ganze Reihe von Faktoren zu berücksichtigen, die in eine Beurteilung eingehen sollten.

Da ist zunächst einmal das offensichtliche Mißverhältnis zwischen den Volumen der „senf- bis pfefferkorngroßen“ Partikel einerseits und der gesamten Lunge auf der anderen Seite. Man kann davon ausgehen, daß sich die durchschnittliche Größe eines optimal gewonnenen Gewebsstückes um ca. $3 \times 1,5 \times 1$ mm bewegt, was einem Volumen von ca. 5 mm^3 entspricht. Dabei wird doch klar, welcher relativ kleiner Ausschnitt aus dem Organ schließlich zur histologischen Beurteilung vorliegt. Die Aussagekraft des histologischen Befundes hängt jedoch nicht nur von der Größe, sondern auch von der Beschaffenheit der Gewebprobe ab. Der Größe ist selbstverständlich durch die damit verbundene Traumatisierung eine Grenze gesetzt, das Maß der physikalischen Schädigung wie Quetschung oder Zerreißung ist wiederum von einer Reihe anderer Faktoren abhängig (Gerät, individuelles Geschick des Operateurs usw.).

Die Möglichkeit, bei einem bevorzugt herdförmig ausgebildeten Prozeß (O t t o, 1975) fälschlicherweise gesundes Lungengewebe zu gewinnen, wird durch den Mechanismus erleichtert, daß sich die Biopsiezange nach dem Prinzip des geringsten Widerstandes den Weg an den fibrotisch verhärteten Bezirken vorbei in das weniger betroffene und somit weichere Gewebe „sucht“.

Neben den genannten „exogenen Faktoren“ hängt die Schlüssigkeit der histologischen Aussage natürlich auch von dem anatomischen Substrat selber ab. Je fortgeschrittener und ausgebrannter die Fibrose, umso schwieriger wird es, differenzierte Aussagen etwa über die Ätiologie oder den Typ der Erkrankung zu machen. Um den Sinn und Erfolg einer Biopsie zu erhöhen, sollte deshalb ein möglichst früher Zeitpunkt angestrebt werden.

Ein anderer Fall macht uns die Schwierigkeiten beim klinischen Entscheidungsprozeß und die Notwendigkeit einer ausgewogenen Interpretation von neuem deutlich, diesmal jedoch aus einer fast gegensätzlich erscheinenden Position heraus.

- Die 70jährige Maria P. (1510/75) klagte im Sommer 1975 über Husten mit wenig gelblichem Auswurf und über einen Gewichtsverlust von 20 kg innerhalb eines Jahres. Auswärts wurden daraufhin im Sputum säurefeste Stäbchen festgestellt, die angelegten Kulturen waren positiv. Mit dem Verdacht auf eine Tuberkulose wurde die Patientin im Oktober im ZKH Gauting in reduziertem Allgemeinzustand aufgenommen. Von den nun durchgeführten Tuberkulostests war lediglich der Tuberkulintest mit 100 TE positiv. Weder im Sputum noch im Magensaft oder Urin waren säurefeste Stäbchen nachweisbar, die Kulturen fielen negativ aus. Das Röntgenbild zeigte beidseits vergrößerte Hili und eine eher geringgradige, nicht sehr charakteristische feinstreifige Zeichnungsvermehrung, vor allem in den basalen Abschnitten (Bild 11).

Auf eine Lungenfunktionsprüfung wurde wegen des schlechten AZ verzichtet, die Blutgaswerte waren jedoch durchweg im Normbereich (pO_2 76,0 mm Hg, normal 68-83 mm Hg/ pCO_2 35,0 mm Hg, normal 35-45 mm Hg).

Um in dieser diagnostisch unbefriedigenden Situation schlüssige Informationen über den Zustand der Lunge zu gewinnen, entschloß man sich zu einer Bronchoskopie mit gleichzeitiger perbronchialer Biopsie. Das histologische Ergebnis lautete auszugsweise: „.... stellenweise eine feine, zellarme Fibrose in den Alveolarsepten, an anderer Stelle im Interstitium kleine Lymphozyteninfiltrate, desquamierte Alveolarepithelien in einigen Alveolen, z.T. in

soliden Verbänden...Beurteilung: Chronisch interstitielle Pneumonie mit geringer Aktivität" (Bild 12).



Bild 11

P., Maria
Lungenübersicht
24. 11. 1975

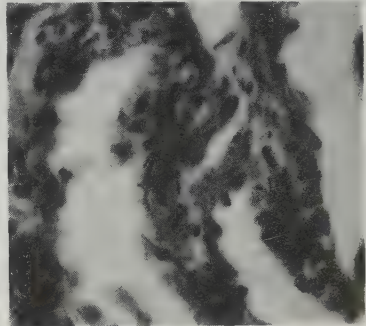


Bild 12

P., Maria
(E 3392/75)
v. Gieson, 40-fach

Bei dieser Patientin sehen wir uns mit einem Fall konfrontiert, bei dem diagnostisch zunächst eine ganz andere Fährte, nämlich die einer Tuberkulose -was im übrigen nicht selten ist-, verfolgt wurde. Weder der diskrete Röntgenbefund noch die klinische Symptomatik oder die Blutgasuntersuchungen waren als ein Hinweis auf einen fibrosierenden Lungengerüstprozeß zu interpretieren. Das histologische Ergebnis mußte somit als eine überraschende Richtungsänderung im diagnostischen Gedankengang wirken.

Aber was sagt uns dieser histologische Befund nun aus?

- Was wir im Mikroskop sehen -eine noch nicht sehr fortgeschrittene Fibrosierung des Interstitiums mit noch reichlich Entzündungszeichen- ist mit Sicherheit vorhanden.
- Was wir nicht wissen, ist, wie repräsentativ diese Gewebeprobe für die gesamte Lunge ist.
- Was wir immer noch nicht sicher ausschließen können, ist eine Tuberkulose, obwohl sich kein histologischer Hinweis fand.
- Die histologischen Einzelheiten (z.B. Alveolarzelldesquamation) deuten darauf hin, daß es sich wahrscheinlich nicht nur um eine phtisische Narbenbildung handelt.

Die Beobachtung eines Rückganges des Röntgenbefundes nach 10tägiger ACTH-Behandlung paßt recht gut zur Diagnose einer „interstitiellen Pneumonie“, so daß man sich letztlich entschloß, die histologische Diagnose auch als klinische Diagnose zu übernehmen. Ohne perbronchiale Biopsie wäre in diesem Fall die Diagnose einer „chronisch interstitiellen Pneumonie“ mit großer Wahrscheinlichkeit nicht gestellt worden.

Bei der Beurteilung der Repräsentanz perbronchialer Biopsien kommt nach J. W e i g (Gauting, 1977) der Lungenfunktionsprüfung eine entscheidende Rolle zu. In einer Vergleichsstudie zwischen der bioptisch-histologischen Diagnose und dem Lungenfunktionsergebnis kommt er zu dem Schluß, daß diese in den meisten Fällen korrelieren, die perbronchiale Lungenbiopsie somit in der Regel als repräsentativ anzusehen ist, die Lungenfunktionsprüfung eine geeignete „Plausibilitätskontrolle“ für die bioptische Diagnose darstellt, und daß beide Methoden im gegenseitigen Zusammenwirken eine große Hilfe bei der diagnostischen Entscheidung sind.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die perbronchiale Lungenbiopsie nicht unbedingt und in jedem Fall ein repräsentatives Ergebnis liefern muß. Das Wissen um diese Unzulänglichkeit, die Einsicht in die Notwendigkeit einer kritischen Interpretation aller Befunde, die Chance der Wiederholbarkeit des Eingriffs und der hohe Stellenwert einer histologisch gesicherten Information, z.B. für die Therapie, stellen die Voraussetzungen für einen wertvollen und auch zuverlässigen Einsatz der perbronchialen Biopsie als Diagnostikum dar.

5. Lungenfibrose und Nebenerkrankungen

Das im Diagnostikkapitel bereits angesprochene Thema der Nebenerkrankungen bei Lungenfibrose soll nun anhand von zwei ganz verschiedenen Beispielen etwas ausführlicher diskutiert werden.

Der Begriff „Nebenerkrankung“ bedarf der Erklärung und Differenzierung. Grob lassen sich zwei Gruppen bilden, auf der einen Seite die Krankheiten, die mit einem hohen Maß an Wahrscheinlichkeit in einen wie auch immer gearteten Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer Lungenfibrose gebracht werden können. Auf der anderen Seite sind eine ganze Reihe von Erkrankungen bekannt, die mehr oder weniger häufig in Kombination mit einer Lungenfibrose beobachtet werden (s. auch S.67),

ohne auf den ersten Blick in einem ursächlichen Zusammenhang zu stehen.

Aus der ersten Gruppe möchte ich stellvertretend das wichtige und interessante Kapitel der Infektionen herausgreifen. Krankhafte Veränderungen im Bereich der Atmungsorgane sind in besonderem Maße geeignet, Anstoß zu einigen prinzipiellen Überlegungen über den Infektionsbegriff zu sein.

Während in hiesigen Lehrbüchern häufig noch eine Einteilung der Infektionskrankheiten rein nach dem Erreger (ganz im Koch'schen Sinne) zu finden ist, kam von amerikanischer Seite schon vor Jahren der Vorschlag, von den „echten“ die opportunistischen Infektionen zu unterscheiden. In einem bemerkenswerten Diskussionsbeitrag gehen O r i e und L ö w e n b e r g (1977) noch einen Schritt weiter und trennen noch eine weitere Gruppe, die sog. konditionellen Infektionen ab, die sie zusammen mit den opportunistischen als sekundäre Infektionen den „echten“ oder primären Infektionen gegenüberstellen. In einer tabellarischen Übersicht sind die pathogenetischen Kriterien aufgeführt.

Drei Typen mikrobieller Erkrankungen (nach O r i e und L ö w e n b e r g)

- | | |
|-----------------------|--|
| I. P r i m ä r e | prädisponierende Momente sind nebensächlich |
| II. S e k u n d ä r e | prädisponierende Momente spielen eine wesentliche Rolle |
| | a) opportunistische |
| | Störungen der Immunabwehr bedingen das Entstehen und den Verlauf |
| | b) konditionelle |
| | unabhängig von gestörter Immunabwehr |

Entscheidend für diese Art der Einteilung ist also die Frage, ob für eine Infektion prädisponierende Faktoren verantwortlich sein können, sei es in Form eines pathologischen Organbefundes oder durch ein geschwächtes Immunsystem.

Primäre Infektionen werden bestimmt durch den Typ des Erregers (meist Viren) und die spezifische Immunitätslage des Organismus, klassisches Beispiel: Influenza.

Opportunistische Infektionen sind hingegen relativ selten, durch die Zunahme immunsuppressiver Therapien (Zytostatika, Immunsuppressiva, Kortikosteroide) jedoch von wachsendem Interesse. Als Erreger treten meist Keime auf, die unter normalen Bedingungen selten oder fast nie zu Infektionen führen (diverse gramnegative Bakterien, Herpesvirus, Candida u.a.).

Typisch für die konditionelle Infektion ist die Beschränkung auf das vorgeschädigte Organ und die große Rezidivhäufigkeit. Erreger sind meist Bakterien und Pilze, die sich oft schon lange vor dem Auftreten der klinischen Erscheinungen im Wirt befinden. Als prädisponierende Faktoren im bronchopulmonalen Bereich haben besonders obstruktive Atemwegserkrankungen, Schleimhautveränderungen, mechanische Einflüsse (z.B. Intubation) und kardiovaskuläre Faktoren zu gelten.

Ein reiches Spektrum an Interpretationsmöglichkeiten bietet uns der im folgenden zu beschreibende Fall einer auffallend jungen Patientin.

- 1973 kommt die 15jährige Eva-E. N. (449/73) erstmals in Gauting zur Vorstellung. Seit dem Säuglingsalter litt sie an einer chronischen Bronchitis mit starkem Husten mit gelblichem Auswurf und an häufigen fieberhaften Infekten. Bei der Untersuchung fielen besonders ausgeprägte Uhrglasnägel und feinblasige RG's über beiden Unterfeldern auf. Das Röntgenbild zeigte eine fein- bis grobretikuläre Strukturvermehrung mit z.T. kleinwabigen Gebilden. Seit 1959 war der Röntgenbefund kontinuierlich zunehmend. Bei der Lungenfunktionsprüfung fiel eine kombinierte Ventilationsstörung mit starker obstruktiver Komponente auf (Vitalkapazität -36 %, Tiffeneau-Test 40 %). Der pO_2 war auf 63,5 mm Hg erniedrigt (normal 85-95 mm Hg). Bei der durchgeführten Bronchoskopie zeigte sich eine im Sinne einer chronischen Bronchitis veränderte Schleimhaut mit reichlich zähen Schleimmengen. Ein Beschlagsbronchogramm erbrachte jedoch keinen eindeutigen Hinweis auf chronisch deformierte Bronchien. Bei der Untersuchung des Bronchialsekrets wurden *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylo-*

kokkus aureus und vergrünende Streptokokken nachgewiesen. Überraschenderweise fanden sich nach der Bronchoskopie in einem einzelnen Sputum auch säurefeste Stäbchen, der Tuberkulintest und Kulturen blieben jedoch negativ (Wie sicher ist die Sterilisierung eines Bronchoskops?). Es wurde die Diagnose einer Lungenfibrose unbekannter Ätiologie bei chronischer Bronchitis gestellt. Neben dem bronchopulmonalen Befund waren häufige rezidivierende Infekte im HNO-Bereich bemerkenswert, die sich therapeutisch (sowohl operativ wie medikamentös) als wenig beeinflussbar zeigten.

1975 kam die Patientin in einem stark verschlechterten Zustand erneut zur Aufnahme. Sie litt bereits in Ruhe an Atemnot, Lippen und Schleimhäute waren deutlich zyanotisch. Das Röntgenbild zeigte eine fast völlige Auslöschung der normalen Lungenstruktur bei einer fein- bis grobretikulären Gerüstvermehrung der gesamten Lunge, die als ein diffuser interstitieller Lungenprozeß, z.B. Lungenfibrose, interpretiert wurde. Eine Lungenfunktionsprüfung konnte wegen des reduzierten AZ nicht durchgeführt werden, die Blutgaswerte bestätigten jedoch eine schwere Globalinsuffizienz (pO_2 25,0 mm Hg, pCO_2 51,2 mm Hg). Im Sputum konnten diesmal Candida albicans und wiederum Pseudomonas aeruginosa nachgewiesen werden. Die Gamma-globulinfraktion war auf 24 % erhöht (normal 12 - 18 %), α_1 -Antitrypsin auf 475 mg/100 ml (normal 200 - 400) erhöht.

Im Juli 1975 verstarb die Patientin an einer hochgradigen Ateminsuffizienz bei bestehender Rechtsherzinsuffizienz. Eine histo-pathologische Bestätigung der Diagnose erfolgte nicht.

Der geschilderte Fall ist in der Gruppe der „Grenzfälle“ eingeordnet.

Neben der Frage, wie sicher die Diagnose einer Lungenfibrose ist, und welche Beziehungen und Wechselwirkungen zwischen der chronischen Bronchitis und der Fibrose bestehen, sind doch die ungewöhnlich häufigen und meist hartnäckigen Infektionen, sowohl im Nasenrachenraum als auch im unteren

Respirationstrakt von Interesse.

Bei einem derart multifaktoriellen Geschehen werden die Grenzen einer eindeutigen Zuordnung -zumindest nach opportunistischen und konditionellen Infektionen- deutlich. Eine ganze Reihe von prädisponierenden Faktoren ist zweifellos gegeben (chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Schleimhautveränderungen, in den letzten Monaten mit Sicherheit auch eine Lungenstauung), so daß man wohl in erster Linie an konditionelle Infektionen denken muß. Zudem ist festzuhalten, daß die Patientin erst in den letzten Monaten mit Kortikosteroiden behandelt wurde, so daß dies als abwehrschwächender Faktor nicht in Betracht kommt. Weiterhin bemerkenswert ist, daß die Infektion der Nasennebenhöhlen auch nach operativer Besserung der lokalen Verhältnisse nur wenig vermindert wieder auftraten und -der vielleicht interessanteste Aspekt- daß die Patientin praktisch seit dem Säuglingsalter in beschriebenem Sinne krank war. Hier drängt sich der Gedanke an eine angeborene Schwäche des Immunsystems förmlich auf, auch wenn sich laborchemisch kein besonderer Anhalt, etwa im Sinne eines Antikörpermangelsyndroms dafür ergab.

Erklärungsversuche, z.B. der Frage, welche Ursachen der Obstruktion zugrundeliegen könnten (für eine allergische Genese fanden sich keine Hinweise), oder ob da zuerst eine (angeborene?) Alveolitis, dann eine Fibrose und erst folgend die obstruktive Bronchitis war oder umgekehrt, oder ob es sich möglicherweise „nur“ um eine Stauungslunge kardialer Ursache handelte, all diese Interpretationsversuche entbehren letztlich der Grundlagen und bewegen sich zu weit im Bereich des Hypothetischen.

Auch wenn diese Kasuistik einen Extremfall darstellt, so scheint die Lungenfibrose -besonders in fortgeschrittenen Stadien- einen deutlich begünstigenden Faktor für eine Superinfektion darzustellen. Bei 5 der 40 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose wurde mit Sicherheit *Candida albicans* im Bronchialsekret nachgewiesen (12,5 %). In allen Fällen handelte es sich um fortgeschrittene Stadien. Allerdings muß hier nochmals auf den fördernden Einfluß der oft massiven Kortikosteroidtherapie hingewiesen werden, der einen höchst

unerwünschten Nebeneffekt der immunsuppressiven Wirkung darstellt.

An einem zweiten Fallbeispiel möchte ich die andere Möglichkeit einer Nebenerkrankung bei Lungenfibrose aufzeigen. Zahlenmäßig sicher nicht von großer Bedeutung, ist das Zusammentreffen eines Bronchialkarzinoms mit einer Lungenfibrose jedoch von nicht geringem differentialdiagnostischem und ätiologischem Interesse. Unter den 40 Fällen von idiopathischer Lungenfibrose fanden sich immerhin zwei mit der entsprechenden Kombination, ein dritter Fall ist mir aus der Zeit vor 1973 bekannt.

- Der 66jährige Bruno H. (283/76) begab sich im September 1976 zum Zwecke einer Hüftgelenkoperation in eine orthopädische Klinik. Bei der Röntgenkontrollaufnahme wurde im linken Lungenunterlappen eine ca. 5 x 5 cm große Verschattung entdeckt, aufgrund derer die geplante Operation verschoben und der Patient einer Bronchoskopie zugeführt wurde. Die entnommene Cytologie deutete auf ein hoch differenziertes Adenokarzinom (Bild 13).

Bei der Aufnahme im ZKH Gauting im Oktober wurden klinisch Husten mit gelegentlich blutigem Auswurf, Atemnot bei Belastung und ausgeprägte Zyanosezeichen (Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel) festgestellt.

Die Lungenfunktionsprüfung ergab keine sicheren Hinweise auf eine Ventilationsstörung (Vitalkapazität -6 %, Tiffeneau-Test 72 %). Der pO_2 war mit 65,0 mm Hg zwar erniedrigt, bei einer Normbreite von 66 - 80 mm Hg jedoch ohne signifikante Aussagekraft. Besonders das Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung stand in einem deutlichen Gegensatz zur Diffusionskapazitätsmessung, die auf eine erhebliche Diffusionsstörung hinwies.

Zur Abklärung des isolierten Rundherdes bei gleichzeitiger diffuser Lungenerkrankung entschloß man sich zu einer kleinen Thorakotomie, bei der ein derber Herd im linken dorsobasalen Lungenabschnitt und ein Lymphknoten an der Lungenwurzel gefunden wurde. Ein Lymphknoten-Schnellschnitt erbrachte den Nachweis eines kleinzelligen Karzinoms. Mit der Feststellung der Metastase wurde der Eingriff

unter der Annahme beendet, daß es sich bei dem diffusen Prozeß im Zusammenhang mit einem kleinzelligen Karzinom mit großer Wahrscheinlichkeit um eine Lymphangiosis carcinomatosa handelt.

Überraschung löste dann der pathologische Befund aus: „Das Lungengewebe ist wabig umgebaut, die Gerüststruktur ist mächtig verbreitert mit Einschluß von reichlich glatter Muskulatur... Beurteilung: Interstitielle Lungenfibrose in Form einer Wabenlunge, muskuläre Zirrhose (Lymphknotenmetastase eines kleinzelligen Karzinoms, spindenzelliger Typ)".



Bild 13

H., Bruno
Lungenübersicht
25. 10. 1976

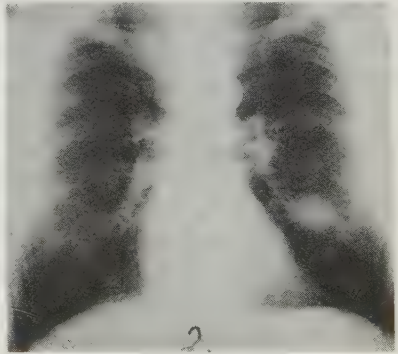


Bild 14

D., Josef
Lungenübersicht
10. 2. 1977

Eine Reihe von Erkenntnissen halt dieser Fall für uns bereit. Die Lungenfunktion gibt bei der kaum eingeschränkten Vitalkapazität, bei normaler Resistance und normalem intrathorakalem Gasvolumen keinerlei Information, dagegen stehen die ausgeprägte Diffusionsstörung und die beginnende Partialinsuffizienz. Aus diesem Strauß von Informationen läßt sich keine schlüssige Diagnose ableiten.

Was die Radiologie angeht, so scheint sie sich bei der gegebenen Konstellation in einer Entscheidungsnotlage befunden zu haben. mit der zutreffenden Verdachtsäußerung auf ein Bronchialkarzinom wurde wohl nach dem Prinzip der

Wahrscheinlichkeit die sichtbare retikuläre Strukturvermehrung als eine Lymphangiosis carcinomatosa gedeutet. Die natürlichen Grenzen des röntgenologischen Auflösungsvermögens werden bei derartigen Entscheidungen sichtbar.

Letztlich entzog sich die richtige Diagnose auch dem Auge des Chirurgen, so daß es einmal mehr dem Pathologen zukam, den Sachverhalt ins rechte Licht zu rücken.

Zumal bei dem inoperablen Karzinom ohne nachteilige Folgen geblieben, kann man diesen Fall als ein Musterbeispiel für eine Situation bezeichnen, in der selbst bei guter Interpretation der Befunde eine Fehldiagnose nicht auszuschließen ist.

Von mindestens gleich großem Interesse ist die Frage, ob es sich bei dem gleichzeitigen Vorkommen eines Bronchialkarzinoms und einer Lungenfibrose um eine rein zufällige Konstellation handelt, oder ob nicht gewisse Überlegungen um einen pathogenetischen Zusammenhang ihre Berechtigung haben.

Von der Lokalisation her ist festzustellen, daß sich das Karzinom des zweiten Patienten ebenfalls im linken Unterlappen befand (siehe Bild 14). Dabei handelt es sich jedoch nicht wie bei H., Bruno um ein kleinzelliges, sondern um ein wenig differenziertes, peripher sitzendes Adenokarzinom. Metastasen waren nicht nachweisbar, der Tumor wurde mit dem Unterlappen reseziert.

Zur Feststellung eines zeitlichen Zusammenhanges zwischen Tumorstadium und Fibrosierung des Lungengerüsts bestehen keine anamnestischen Anhaltspunkte. Bestenfalls ließe sich eine gewisse Übereinstimmung zwischen Tumorstadium (unter allen Vorbehalten beurteilt nach Größe, Metastasierung und Differenzierung) und Fibrosierungsstadium herauslesen.

Das bereits inoperable „faustgroße“ kleinzellige Bronchialkarzinom des Patienten Bruno H. geht einher mit einer fortgeschrittenen Fibrose mit wabigem Umbau und Einschluß glatter Muskulatur in die mächtig fibrös verbreiterten Alveolarwände. Das etwa „pflaumengroße“, offenbar noch keine Metastasen gesetzt habende Adenokarzinom des Patienten Josef D. wird dagegen von einer noch eher zellreichen geringgradigen Fibrose begleitet.

Wollte man sich einen ursächlichen Zusammenhang theoretisch erklären, so fallen mir dazu grob zwei Möglichkeiten ein.

Zum einen könnte man an eine „reaktive“ Lungenfibrose denken, ähnlich dem formalen Verlauf z.B. bei einer Sarkoidose. Dieses würde den zeitlichen Ablauf Tumor → Lungenfibrose voraussetzen. Das Karzinom übt demnach auf das Lungengewebe einen initialen Reiz aus, der zum beidseitigen diffusen Ablauf einer fibrosierenden Reaktion mit allen Verlaufsstadien führt. Welcher Art und Qualität dieser Reiz ist, bzw. auf welche Weise er der gesamten Lunge mitgeteilt wird (Lymphweg, Transmitter, Antikörper?), muß als unklar gelten. Theoretisch denkbar wäre natürlich auch die Möglichkeit, daß das Karzinom auf dem Boden einer vorgeschädigten Lunge entstanden ist.

Eine zweite denkbare Gemeinsamkeit könnte eher auf immunologischem Gebiet liegen. Sowohl für die Entstehung eines Karzinoms als auch einer Lungenfibrose werden Störungen des körpereigenen Immunsystems diskutiert, zumeist Hypothesen, die bis heute fast ausschließlich auf einer Vielzahl von experimentell oder empirisch gewonnenen Einzelbeobachtungen beruhen, die weder für die Lungenfibrose noch für das riesige Gebiet des Tumorstwachstums in einen plausiblen Zusammenhang gebracht werden können.

Eine bedeutsame Erkenntnis in der Tumorforschung ist die Beobachtung, daß Menschen mit einem geschwächten Immunsystem, sei es primär oder durch Immunsuppression, signifikant häufiger an einem bösartigen Tumor erkranken. In diesem Zusammenhang könnte man an den häufig geäußerten Verdacht einer Virusätiologie für die Lungenfibrose denken, die durch ein geschwächtes Abwehrsystem sicherlich begünstigt wäre.

Andererseits gibt es auch Beobachtungen und Vermutungen, die auf eine virusbedingte Aberration von Lymphozytenclonen deuten, die für die Produktion von humoralen Autoantikörpern verantwortlich sein sollen, wie sie ja z.B. bei der idiopathischen Lungenfibrose in fast 50 % der Fälle festgestellt werden. Der virusbedingte Defekt des lymphozytären Systems hat über die Produktion von abnormen Antikörpern eine Schwächung der immunologischen Abwehr zur Folge. Tatsächlich

sind Fälle bekannt, bei denen eine Autoimmunkrankheit mit einem Immundefekt und einem gehäuften Auftreten von Tumoren vergesellschaftet ist. Ein Virusinfekt als gemeinsame Ursache?

All diese Überlegungen führen, wie man sieht, sofort ins Spekulative und sollen somit eher Anregung zum Nachdenken als der Versuch ernsthafter Erklärungen sein. Eine ganze Anzahl von Hinweisen für eine Beteiligung des Immunsystems sind sowohl für das Tumorwachstum wie für die idiopathische Lungenfibrose gegeben (M l c z o c h und S t e f f e n beschrieben 1972 den Nachweis organspezifischer Autoantikörper gegen Lungengewebe bei einem Patienten mit Lungenfibrose; N a g a y a und Mitarbeiter (1973) fanden in einer Immunfluoreszenzstudie mit Biopsiematerial von zwei Patienten mit Lungenfibrose hohe Konzentration von IgG in den Alveolarwänden; siehe weiterhin S. 46 f.). Ob und inwieweit sich Zusammenhänge herstellen lassen, muß weiteren und sicher noch langwährenden Untersuchungen überlassen bleiben.

Bei der Fortführung des Gedankens an eine zusammenhängende Erkrankung müßte man auf jeden Fall eine individuelle Konstellation disponierender Faktoren postulieren, da nur ein ganz geringer Anteil von Bronchialkarzinomen mit einer Lungenfibrose zusammentrifft. Trotz intensiver Durchsicht aller Befunde konnte ich bei keinem der beiden Patienten eine serologische Auffälligkeit finden. Bei H., Bruno wurde kein Immunfluoreszenztest durchgeführt, bei D., Josef fiel die Suche nach Autoantikörpern negativ aus. Aber sicher sind unter diesem besonderen Aspekt noch nicht alle Untersuchungsmöglichkeiten ausgeschöpft.

Es wäre wohl auch vermessen, aus dem Studium der klinischen Befunde von nur zwei Fällen eine „heiße Spur“ zu erwarten, eine Vorstellung, die, sollte sie überhaupt begründet sein, nur durch das Zusammentragen und vergleichende Auswerten einer Vielzahl von ähnlichen Fällen weiter verfolgt werden kann. Eine intensive Beschäftigung mit dieser Problematik könnte möglicherweise interessante Rückschlüsse auf den Entstehungs- und Entwicklungsmechanismus der idiopathisch

fibrosierenden Lungengerüsterkrankungen mit sich bringen.
Für diesen Fall wäre die Veröffentlichung meiner beiden
Kasuistiken vielleicht ein kleiner Beitrag zu weiteren
Erkenntnissen.

VI. A b s c h l u ß d i s k u s s i o n

Die Frage nach einem sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch geschlossenen Krankheitsbild „Lungenfibrose“ muß meiner Meinung nach mit einem ganz klaren Nein beantwortet werden. Bereits die weit über das Normale hinausgehende Vielfalt der Terminologie weist darauf hin, daß wir es mit einem komplexen, unterschiedlichst interpretierbaren Geschehen zu tun haben. Der einzig unbestrittene gemeinsame Nenner aller Arten von Lungenfibrose ist das irreversible Endstadium des fibrotisch umgebauten Lungengerüsts. Und allein dieser Endzustand ist es, dem die Bezeichnung Lungenfibrose vernünftigerweise vorbehalten bleiben sollte, ein Zustand also, der in der Regel therapeutisch nicht mehr zu bessern ist und keine vernünftigen Rückschlüsse auf eine Ätiologie mehr zuläßt.

Unter Berücksichtigung der Schwierigkeiten, den Übergang zur Lungenfibrose in diesem Sinne zu definieren oder gar zu diagnostizieren, sollten alle zeitlich vorausgehenden „präfibrotischen“ Zustände bzw. Vorgänge mit einem anderen Etikett versehen werden. Nach Abwägung aller Argumente scheint mir der Terminus der „Alveolitis“ im Sinne von S c a d d i n g am geeignetsten, die verschiedensten Formen unter einem prägnanten, dem pathologischen Substrat weitgehend entsprechenden und noch weiter differenzierbaren Begriff zu integrieren.

Aus der gewonnenen Erfahrung heraus hielte ich es für sinnvoll, soweit praktikabel, eine deutliche Trennung zwischen dem Kreis der sog. idiopathisch fibrosierenden Alveolitis und all den Formen mit bekannter Ätiologie vorzunehmen, wie dies einige Autoren bereits handhaben. Möglicherweise erfüllt die immerhin fast 50 % der Fälle ausmachende idiopathisch fibrosierende Alveolitis am ehesten die Kriterien einer Krankheit im klassischen Sinne, wobei jedoch zwischen den Fällen unterschieden werden muß, die einerseits nach streng wissenschaftlichen Kriterien ausgewählt sind und andererseits aus dem großen Pool der klinisch als „idiopathisch“ (im Sinne einer zunächst nicht eruierbaren Ursache) bezeichneten Fälle stammen. Allerdings sollte dadurch das Interesse an den

ätiologisch scheinbar schon geklärten Formen nicht zu sehr verdrängt werden, denn der Schlüssel zu bisher noch ungeklärten Problemen, wie z.B. der Frage, wodurch die ins Interstitium eingewanderten Histiozyten und Fibroblasten ihre Stimulation zur Faserbildung erfahren, kann möglicherweise beim Studium derartiger Reaktionsformen gefunden werden.

Aber das klinische und wissenschaftliche Interesse liegt derzeit ganz eindeutig auf dem Gebiet der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis. Dabei neige ich dazu, das Problem der Trennung in eine desquamative (L i e b o w) und in eine murale Form als sekundär zu betrachten, da vieles dafür spricht, daß die Desquamativpneumonie häufig das Frühstadium eines beginnenden interstitiell-muralen Prozesses darstellt.

Besonders auffällig war mir bei der Durchsicht und Dokumentierung der Krankheitsfälle, daß es offenbar nicht möglich ist, einen typischen klinischen Verlauf, besonders einer idiopathischen Lungenfibrose, herauszukristallisieren. Jeder Fall stellte eine Individualität dar. Zwar stimmten oftmals gewisse klinische Symptome und Merkmale überein, doch war es praktisch unmöglich, daraus allgemeingültige Schlüsse z.B. auf den histologischen Typ, den Verlauf oder die Prognose abzuleiten. Ähnliche Röntgenbilder entsprachen völlig verschiedenen histologischen Befunden, Patienten mit ähnlichem histologischen Befund erbrachten deutlich unterschiedliche Ergebnisse in der Lungenfunktionsprüfung usw.

Dieses bunte Bild der unterschiedlichsten Ausprägungen einer Lungengerüsterkrankung stellt ein wichtiges Wissen für die Praxis dar, zumal die Diagnose einer Lungenfibrose, besonders einer idiopathisch fibrosierenden Alveolitis, für den niedergelassenen Arzt ohnehin problematisch ist. Ausschlaggebend hierfür ist die geringe Spezifität der klinischen Symptome, besonders in den frühen Stadien der Erkrankung, deren Erkennung für eine erfolgversprechende Therapie von großer Wichtigkeit ist. Zwar finden sich statistisch bei 87 % der Patienten Atemnot und bei 82 %

Husten, doch kann selbst bei Zuhilfenahme eines Röntgenbildes nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Schlüssige laborchemische Parameter sind bis heute nicht bekannt. Zur Sicherung der Diagnose bedarf es somit unbedingt einer Lungenfunktionsprüfung und wenn nötig - bzw. möglich - einer perbronchialen Lungenbiopsie. Da besonders letztere Methode in der Praxis noch selten realisierbar ist, bedarf es zur Einengung der Verdachtsdiagnose einer möglichst großen Zahl von Einzelinformationen. Ein mitunter verpöntes, bei der Diagnosefindung einer Alveolitis jedoch recht gebräuchliches Mittel ist die Bestätigung ex juvantibus nach Cortisongabe, ein Weg, der wichtige Hinweise auf Art bzw. Stadium der Erkrankung geben kann, jedoch keinerlei Beweiskraft besitzt.

Komplizierend für die richtige Diagnosestellung und wichtig zu wissen ist der Umstand, daß Lungenfibrosen sehr häufig mit anderen Erkrankungen der Lunge einhergehen, die nicht selten durch das fibrotisch vorgeschädigte Lungengewebe bedingt sind. Je nach Ausprägung und Progredienz des fibrosierenden Prozesses und der Schwere der Nebenerkrankung kann sich in bezug auf die Wertigkeit der Diagnose „Lungenfibrose“ ein breites Spektrum ergeben.

Für das diagnostische Bewußtsein scheint mir erwähnenswert zu sein, daß Lungengerüsterkrankungen nicht ganz so selten und unbedeutend sind, wie dies bis vor kurzem noch allgemeine Ansicht war. Mit 76 Patienten in 3 1/2 Jahren nimmt dieser Formenkreis im ZKH Gauting immerhin 1 % des Gesamtkrankengutes ein. Aufgrund der Unspezifität der Symptome muß die Zahl der tatsächlichen Morbidität nach Meinung vieler Autoren noch höher angesetzt werden. Die mitunter recht ungünstige Prognose einer spät erkannten Lungenfibrose rechtfertigt die großen Anstrengungen, die derzeit unternommen werden, sowohl dem pathogenetischen Mechanismus auf die Spur zu kommen, als auch präventiv das ärztliche Bewußtsein für diese Erkrankung, besonders beim älteren Menschen, zu schärfen.

Obwohl wegen der Komplexizität und Vielschichtigkeit des bearbeiteten Themas ein Vergleich mit ähnlichen interna-

tionalen Studien nur mit Vorbehalten möglich ist, so kann doch in den meisten Punkten wie Alters- und Geschlechtsverteilung, klinische Symptomatik oder immunologische Befunde eine weitgehende Übereinstimmung festgestellt werden. Ein Anteil von 34 bioptisch gesicherten Fällen (45 %) ist dabei ein beachtlicher Prozentsatz, der zudem einen Hinweis auf die große Bedeutung der perbronchialen Lungenbiopsie gibt. Ihre Bedeutung für eine ableitbare Therapie ist hingegen nicht ganz unbestritten, zumal das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten noch sehr begrenzt ist. Das Cortison ist und bleibt das Mittel der Wahl, obwohl es wie D-Penicillamin wohl nur symptomatisch wirkt. Die Frage, inwieweit eine immunsuppressive Therapie für bestimmte Fälle bereits eine Kausaltherapie darstellt, muß vorerst offen bleiben. Allerdings spricht eine ganze Reihe von Hinweisen, besonders bei der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis, für ein (auto-) immunologisches Geschehen. Gerade auf diesem aktuellen Gebiet ist in den kommenden Jahren mit neuen Erkenntnissen zu rechnen, die dann möglicherweise den Schlüssel zum Verständnis der pathogenetischen Mechanismen der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis, wie auch für das große Gebiet der „Systemerkrankungen“ liefern und somit die Grundlage für eine kausale Therapie legen können.

Die gewonnene Einsicht in die klinische Bedeutung und vor allem der potentiell zu erhoffende Zugewinn an erkenntnistheoretischen Fortschritten machen den Formenkreis der Lungenfibrose neben der chronischen Bronchitis zu einem heute viel diskutierten und wissenschaftlich interessanten Problemfeld in der Pulmonologie.

VII. Z u s a m m e n f a s s u n g

Am Beginn der Arbeit wird versucht, möglichst einfache und praktikable Handhabungen in den Bereichen Terminologie, Definition oder ätiologische Gliederung anzubieten.

Ein etwas breiter angelegter literarischer Teil soll einen zwar nicht lückenlosen, aber doch weitgehenden Überblick über die sich in den letzten Jahren häufenden wissenschaftlichen Aktivitäten und über aktuelle Trends auf dem großen Gebiet der fibrosierenden Lungengerüsterkrankungen an die Hand geben.

Obwohl nicht immer streng voneinander zu trennen, habe ich das gesammelte Material in die Gebiete Historisches, Ätiologiediskussion, Pathologie, Klinik und Diagnose sowie Therapie gegliedert.

Der Kern der Arbeit besteht in der Auswertung eines - durch die Spezialisierung des ZKH Gauting auf Lungenerkrankungen - vorselektierten Krankengutes in dem Zeitraum von 1973 bis einschließlich April 1976. Aus einem Gesamtkollektiv von ca. 8000 Patienten ließen sich 76 gesicherte Fälle von Lungenfibrose im weiteren Sinne ermitteln, was einem Anteil von ca. 1 % gleichkommt.

Unter diesen 76 Patienten nahm die Gruppe von Lungenfibrosen unklarer Ätiologie mit 53 % den weitaus größten Teil ein, gefolgt von der Gruppe der allergischen Alveolitiden mit 28 %. In der weiteren Arbeit ausführlich analysiert und diskutiert wird von mir ausschließlich das Kollektiv der 40 Patienten mit Lungenfibrosen unklarer Ätiologie.

Dabei ergaben sich im wesentlichen folgende Ergebnisse: Geschlechtsverteilung männlich : weiblich 1,9 : 1, Durchschnittsalter 51,2 Jahre mit einem deutlichen Gipfel zwischen 60 und 69 Jahren. Bis zur endgültigen Diagnose im ZKH Gauting lagen in 63 % der Fälle weniger als 12 Monate Krankheitsverlauf, in 28 % jedoch mehr als 2 Jahre.

Aus dem Komplex der klinischen Symptome ist bemerkenswert, daß 87,5 % der Patienten bei Belastung, 15 % bereits in Ruhe an Atemnot litten. In 82,5 % der Fälle wurde über Husten geklagt, in 25 % waren manifeste Zyanosezeichen

nachzuweisen. Wegen der geringen Spezifität dieser Symptome sind sie bestenfalls im Gesamtbild aller verfügbaren Informationen als Hinweis zu verwerten.

Für die kritische Beurteilung der Wertigkeit klinisch-technischer Untersuchungsmöglichkeiten mögen folgende Zahlen eine Hilfestellung geben. Bei 39 von 40 Patienten zeigte das Röntgenbild deutliche Hinweise für das Vorliegen einer Lungengerüsterkrankung. Als Screeningmethode mit hoher Trefferquote bei eingeschränkter Beweiskraft ist das Röntgenbild nach wie vor von unersetzlichem Wert.

Bei 83 % der Patienten, die einer spirometrischen Lungenfunktionsprüfung unterzogen wurden, fanden sich Hinweise auf eine restriktive Einschränkung der Ventilation, wobei es sich in 50 % um eine rein restriktive und in 33 % um eine kombinierte Ventilationsstörung handelte. In der Diagnostik besitzt der Nachweis einer Ventilationsstörung somit einen hohen Aussagewert, der jedoch in großem Maße einer fachkundigen Interpretation bedarf. Besonders im Zusammenspiel mit der perbronchialen Lungenbiopsie ist die Lungenfunktionsprüfung im Sinne einer gegenseitigen Plausibilitätskontrolle nicht mehr wegdenkbar.

Als wertvolle Ergänzung der diagnostischen Überlegungen empfiehlt sich die Blutgasanalyse. Bei 63 % der untersuchten Patienten bestand eine arterielle Hypoxämie bereits in Ruhe, unter Belastung erhöhte sich die Zahl auf 74 %.

Bei 26 von 40 Patienten (65 %) wurde eine histologische Sicherung der Diagnose angestrebt, dabei zwanzigmal mit Hilfe der perbronchialen Lungenbiopsie. Bei diesen 20 Patienten konnte achtzehnmal die Diagnose positiv bestätigt werden, bei 2 Patienten wurde die Diagnose einer Lungenfibrose trotz normaler Histologie aufrechterhalten. Bei der Auswertung der gewonnenen Histologien ergibt sich bei einer groben morphologischen Zuordnung ein Bild mit 59 % eher zellarmer Fibrose, 12 % eher zellreicher Fibrose und 29 % Mischformen.

Hinweise auf eine möglicherweise (auto-) immunologische Ursache lassen sich nur unter Vorbehalt ziehen, denn nur bei 16 Patienten wurde eine serologische Testung auf nicht

organspezifische Auto-Antikörper vorgenommen, die in 44 % positiv ausfiel. 14 weitere Patienten wurden auf Rheumafaktor untersucht, 36 % waren dabei positiv. Nur in einem einzigen Fall waren sowohl Auto-Antikörper wie Rheumafaktor positiv.

Im zweiten Hauptteil der Arbeit wird versucht, anhand von thematisch zusammengefaßten Kasuistiken Problemkreise zu erörtern, die bei der klinischen Beschäftigung mit Lungenfibrosepatienten von Interesse sind.

Zentrale und immer wiederkehrende Erfahrung ist die Vielschichtigkeit und Individualität des Erscheinungsbildes und die sich daraus ergebenden diagnostischen Schwierigkeiten. Ein gut definiertes und somit leicht zu handhabendes Schema der Lungenfibrose gibt es nicht. Besondere diagnostische Sorgfalt ist besonders bei der Etikettierung einer idiopathisch fibrosierenden Alveolitis geboten, weil dadurch ein mögliches kausales Eingreifen langfristig behindert wird.

Gerade zur Diagnosestellung einer Lungenfibrose bedarf es wegen der Unspezifität der Einzelsymptome einer möglichst großen Anzahl von Einzelinformationen und deren vernünftige Interpretation. Als gewichtigste Informationsquellen haben die Lungenfunktionsprüfung, das Röntgenbild und die perbronchiale Lungenbiopsie zu gelten. Letztere gewinnt als zuverlässige Methode zunehmend an Bedeutung, an die Gefahr eines falsch-negativen Befundes ist jedoch stets zu denken.

Sowohl bei der Diagnostik wie auch bei der Therapie von großer Bedeutung sind mehr oder weniger häufig mitauftretende Nebenerkrankungen bei Lungenfibrose. Wichtig ist das stete Denken an die Möglichkeit „sekundärer“ Infektionen auf dem Boden eines vorgeschädigten Organs und deren häufig ausgeprägte Therapieresistenz im Wechselspiel mit der Cortisontherapie.

Wenn auch wesentlich seltener, so doch mitunter röntgenologisch schwer entscheidbar ist die Differentialdiagnose einer Lymphangiosis carcinomatosa, wobei besonders das gleichzeitige Auftreten von Bronchialkarzinom und Lungenfibrose als wissenschaftlich interessantes und weiter zu klärendes

Phänomen im Auge behalten werden sollte.

Die Lungenfibrose - oder wie immer man sie bezeichnen möchte - stellt sich uns heute als ein von großer wissenschaftlicher Aktivität ergriffenes, jedoch noch lange nicht in den Griff zu bekommendes Phänomen dar, welches an den Kliniker besondere Anforderungen stellt und den Wert eines klassischen ärztlichen Denkens einmal mehr unterstreicht.

VIII. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i sA. Zitierte Literatur

1. A r z t , G.H.:
Lungenfunktionsstörungen bei Fibrosen,
Internist 15, 1974, 364
2. A u s t r i a n , R., Mc Clement, J.H.,
Renzetti, A.D., Donald, K.W., Riley, R.L.,
Cournand, A.:
Clinical and physiologic features of some types
of pulmonary diseases with impairment of alveolar-
capillary diffusion: the syndrom of alveolar-
capillary block,
Amer. J. Med. 11, 1951, 667
3. B e n s o n , M.K., Hughes, D.T.:
Serial pulmonary function tests in fibrosing
alveolitis,
Br. J. Dis. Chest 66, 1972, 33
4. B l a h a , H., Cujnik, F., Mayer, K.:
Lungenfibrosen aus der Sicht der Lungenchirurgie,
Vortrag zur 2. Radiologischen Woche, München,
November 1976
5. B l a h a , H., Cujnik, F., Mayer, K.:
Einiges zur Diagnose von Lungenfibrosen,
Méd. et Hyg. 35, 1977, 1505
6. B o n a n n i , P.P., Frymoyer, J.W., Jacox, R.F.:
A family study of idiopathic pulmonary fibrosis,
Amer. J. Med. 39, 1965, 411
7. B o u s h y , S.F., North, L.B.:
Pulmonary function in infiltrative lung disease,
Chest 64, 1973, 448
8. C e g l a , U.H., Kroidl, R.F., Meier-Sydow, J.,
Thiel, Cl., Czarnecki, G., Schreiber, F.:
Therapy of the idiopathic fibrosis of the lung,
Pneumologie 152, 1975, 75
9. C e g l a , U.H., Matthys, H.:
Verlaufsformen und Prognose der idiopathisch
fibrosierenden Alveolitis (IFA),
Prax. Pneumol. 30, 1976, 668
10. C r y s t a l , R.G., Fulmer, J.D., Roberts, W.C.,
Moss, M.L., Line, B.R., Reynolds, H.Y.:
Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic,
radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic
and biochemical aspects,
Ann. Intern. Med. 85, 1976, 769

11. C u j n i k , F., Blaha, H.:
Perbronchiale Lungenbiopsie, Technik und
Erfahrungen,
Atemwegs- u. Lungenkrankheiten 3, 1975, 141
12. D a v i e s , B.H., Tuddenham, E.G.D.:
Familial Pulmonary Fibrosis Associated with
Oculocutaneous Albinism and Platelet Function Defect.
A New Syndrom,
Quart. J. Med. 45, 1976, 219
13. D o n o h u e , W.L., Laski, B., Uchida, I., Munn, J.D.:
Familial fibrocystic pulmonary dysplasia and its
relation to the Hamman-Rich-Syndrom,
Pediatrics 24, 1959, 219
14. F r e y , D.:
Lungenfunktionsprüfungen bei Lungenfibrosen -
Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle,
Prax. Pneumol. 30, 1976, 624
15. F u l m e r , J.D., Roberts, W.C., Crystal, R.G.:
Diffuse Fibrotic Lung Disease: A Correlative Study,
Chest 69, 1976, 263
16. G a e n s l e r , E.A., Carrington, C.B., Coutu, R.E.:
Chronic interstitial pneumonias,
Clin. Notes resp. Dis. 10, 1972, 3
17. G r o s s , K.:
Therapeutische Beeinflussung der Bindegewebs-
wucherung bei Lungenfibrosen durch D-Penicillamin,
Mediz. Klinik 32/33, 1972, 1034
18. G r o s s , M., Esterly, J.R., Earle, R.A.:
Pulmonary alterations in Systemic Lupus Erythematosus,
Amer. Rev. Resp. Dis. 105, 1972, 572
19. H a a s , W., Münzenmaier, R., Loewe, K.R.:
Beitrag zur Frage der nitrofurantoin-induzierten
chronischen Lungenfibrose,
Dtsch. med. Wschr. 98, 1973, 1867
20. H a n c e , A.J., Horwitz, A.L., Cowan, M.J.,
Elson, N.A., Collins, J.F., Bienkowski, R.S.,
Bradley, K.H., Mc Connell-Breul, S., Wagner, W.M.,
Crystal, R.G.:
Biochemical Approaches to the Investigation of
Fibrotic Lung Disease,
Chest 69, 1976, 257
21. H a m m a n , L., Rich, A.R.:
A Clinical- Pathological Conference,
Internat. Clin. series 43, 1933, 197
22. H a m m a n , L., Rich, A.R.:
Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs,
Bull. Johns Hopkins Hosp. 74, 1944, 177

23. H e a r d , B.E.:
Pathology of Interstitial Lung Diseases, with
Particular Reference to Terminologie, Classification
and Trephine Lung Biopsy,
Chest 69, 1976, 252
24. H o r t o n , L.W., Chappell, A.G., Powell, D.E.:
Diffuse interstitial pulmonary fibrosis complicating
Hodgkin's disease,
Brit. J. Dis. Chest 71, 1977, 44
25. H u g h e s , E.W.:
Familial interstitial pulmonary fibrosis,
Thorax 19, 1964, 515
26. I s e m a n , M.D., Schwarz, M.I., Stanford, R.E.:
Interstitial pneumonia in angio-immunoblastic
lymphadenopathy with dysproteinemia,
Ann. Intern. Med. 85, 1976, 752
27. I y e r , R., Ravindranath, Y., Kulkarni, R.,
Philippart, A., Reed, S.O., Brough, A.J., Zuelzer, W.W.:
Bilateral interstitial pneumonia in acute lympho-
blastic leukemia,
Amer. J. Hematol. 1, 1976, 225
28. K a w a i , T., Fujiwara, T., Aoyama, Y., Aizawa, Y.,
Yamada, Y.:
Diffuse interstitial fibrosing pneumonitis and
adenovirus infection,
Chest 69, 1976, 692
29. K e l l e r , E.W., Rubin, R.H., Black, P.H.,
Hirsch, M.S., Hierholzer, J.C.:
Isolation of adenovirus type 34 from a renal trans-
plant recipient with interstitial pneumonia,
Transplantation 23, 1977, 188
30. L e s c h , R., Lutz, W., Koch, H.:
Lungenfibrosen - Probleme der ätiologischen und
morphologischen Diagnostik,
Prax. Pneumol. 30, 1976, 606
31. L i e b o w , A.A., Steer, A., Billingsley, J.G.:
Desquamative interstitial pneumonia,
Amer. J. Med. 39, 1965, 369
32. L i e b o w , A.A.:
New Concepts and Entities in Pulmonary Disease, in
The Lung, edited by A.A. Liebow and D.D. Smith.
Williams and Wilkins, Baltimore 1968, 332
33. L u t w y c h e , V.U.:
Another presentation of fibrosing alveolitis and
alveolar cell carcinoma,
Chest 70, 1976, 292

34. M a t t h y s , H., Todisco, T., Schlehe, H.,
Cegla, U.H.:
Funktionsdiagnostik der fibrosierenden Lungen-
erkrankungen,
Therapiewoche 26, 1976, 3637
35. M e i e r - S y d o w , J., Dierkesmann, R.,
Hügel, E., Lange, H.P., Röttger, P.:
Die Lungenfibrose,
Dtsch. Ärzteblatt 2, 1972, 59
36. M l c z o c h , F.:
Endzustand Lungenfibrose,
Ärztl. Praxis 90, 1971, 4257
37. M l c z o c h , F.:
Klinik und Verlauf der fibrosierenden Lungen-
erkrankungen,
Therapiewoche 26, 1976, 3663
38. M o r r , H., v. Wichert, P.:
Laboruntersuchungen bei Alveolitiden und Lungen-
fibrosen (unter besonderer Berücksichtigung
immunologischer Methoden),
Internist 15, 1974, 361
39. N a g a y a , H., Elmore, M., Ford, C.D.:
Idiopathic Interstitial Pulmonary Fibrosis,
Amer. Rev. Resp. Dis. 107, 1973, 826
40. N u m b e r g e r , J.:
Röntgenologische Diagnostik der feinherdigen
Lungenerkrankungen,
Therapiewoche 26, 1976, 3625
41. O r i e , N.G.M., Löwenberg, A.:
Erreger, Wirt und Terrain: Über den Begriff der
Pathogenität im Bereich des Respirationstraktes.
Tatsachen und Hypothesen,
Prax. Pneumol. 31, 1977, 533
42. O t t o , H.:
Zur Morphologie des Endbildes und der behandlungs-
bedürftigen Frühphasen interstitieller Lungenfibrosen,
in: Vortrag Frühjahrstagung Rhein.-Westf. Vereinigung
für Tuberkulose- und Lungenheilkunde,
Tuberkulose-Bücherei, Thieme, Stuttgart 1975, 1
43. P e p p y s , J.:
Hypersensitivity diseases of the Lung due to fungi
and organic dusts,
Monographs in allergy-No. 4, New York, 1969
44. D e R e m e e , R.A., Harrison, E.G., Jr.,
Anderson, H.A.:
The concept of classic interstitial pneumonitis-
fibrosis (CIP-F) as a clinopathologic syndrome,
Chest 61, 1972, 213

45. R i n d f l e i s c h , G.E.:
Über Cirrhosis cystica pulmonis,
Verhandl. d. Ges. dtsch. Ärzte und Naturforscher 69,
1897, 22
46. S a n d o z , E.:
Über zwei Fälle von „fötaler Bronchiektasie“,
Ziegler's Beitr. path. Anat. 41, 1907, 495
47. S c a d d i n g , J.G.:
Fibrosing alveolitis,
Brit. Med. J. 2, 1964, 686
48. S c a d d i n g , J.G., Hinson, K.F.W.:
Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial
fibrosis of the lung),
Thorax 22, 1967, 291
49. S c a d d i n g , J.G.:
Diffuse pulmonary alveolar fibrosis,
Thorax 29, 1974, 271
50. S w a y e , P., van Ordstrand, H.S., Mc Cormack, L.J.,
Wolpaw, S.E.:
Familial Hamman-Rich-Syndrome, Report of Eight Cases,
Dis. Chest 55, 1969, 7
51. S c h a t t e n k i r c h n e r , M., Müller-
Faßbender, H., Keller, C., Meister, P.:
Sjögren-Syndrom mit Lungenfibrose. Eine Kasuistik,
Med. Klin. 71, 1976, 1784
52. S c h n e l l e r , W.:
Pathologische anatomische Einführung zum Thema,
Manuskript eines Vortrages zum 29. Gautinger
Klinischen Abend, Januar 1977
53. S t a c k , B.H.R., Choo-Kang, Y.F.J., Heard, B.E.:
The prognosis of cryptogenetic fibrosing alveolitis,
Thorax 27, 1972, 535
54. S t e f f e n , C., Mlczoch, F., Knapp, W., Schnetz, E.:
Auftreten von Gewebsantikörpern bei verschiedenen
Lungenerkrankungen,
Klin. Wschr. 50, 1972, 1117
55. T u b b s , R.R., Benjamin, S.P., Reich, N.E.,
Mc Cormack L.J., van Ordstrand, H.S.:
Cellular Phase of Fibrosing Alveolitis,
Chest 72, 1977, 159
56. T u r n e r - W a r w i c k , M., Haslam, P.:
Antibodies in some chronic fibrosing lung diseases,
I. Non organspecific auto-antibodies,
Clinical Allergy 1, 1971, 83

57. Turner - Warwick, M., Doniach, D.:
Autoantibody studies in interstitial pulmonary
fibrosis,
Brit. Med. J., 1965 I, 886
58. Turner - Warwick, M.:
Interstitielle Lungenkrankheiten unbekannter Ätiologie
bei Systemerkrankungen,
Vortrag, London, 10.6.1977
59. Uehlinger, A.:
Lungenfibrosen,
in: Ergebnisse der gesamten Lungen- und Tuberkulose-
forschung, Band XVIII, Thieme, 1968, 1
60. Uehlinger, E.:
Die interstitielle Lungenfibrose,
Therapiewoche 26, 1976, 3614
61. Urthaler, F.:
Ätiologie und Diagnostik der Lungenfibrose,
Dtsch. med. Wschr. 44, 1969, 2290
62. Webb, W.R., Goodman, P.C.:
Fibrosing alveolitis in patients with neurofibro-
matosis,
Radiology 122, 1977, 289
63. Weig, J.:
Perbronchiale Lungenbiopsie und Lungenfunktions-
prüfung,
Fortschr. Med. 42, 1978, 2126
64. v. Wichert, P., Hain, E.:
Alveolitiden und Lungenfibrosen -
Versuch einer Synopsi,
Internist 15, 1974, 370
65. Wöckel, W., Meerbach, W.:
Zum Problem der interstitiellen Pneumonien (Liebow),
Zbl. allg. Pathol. 115, 1972, 131
66. Wurbs, W.:
Beitrag zur Klinik der diffusen interstitiellen
Lungenfibrose (diLF),
Z. Erkr. Atm. 144, 1976, 168

B. Verwendete, jedoch nicht zitierte Literatur

67. B a u m a n n , R.P.:
Lungenvaskulitiden,
Therapiewoche 26, 1976, 3670
68. B l a h a , H., Cujnik, F., del Marmol, J.E.:
Biopsische Verfahren zur Diagnose von diffusen
Lungenerkrankungen,
Therapiewoche 26, 1976, 3646
69. B o n e , R.C., Wolfe, J., Sobonya, R.E., Kerby, G.R.,
Stechschulte, D., Ruth, W.E., Welch, M.:
Desquamative interstitial pneumonia following
chronic Nitrofurantoin therapy,
Chest 69, 1976, 296
70. B o n n a u d , F., Catanzano, G., Feiß, P., Gay, R.,
de Leobardy, J., Gay, G., Loubet, R.:
Pneumonie interstitielle desquamative,
Poumon coeur 32, 1976, 113
71. C a r r i n g t o n , C.B., Addington, W.W., Goff, A.H.,
Madoff, I.M., Marks, A., Schwaber, J.R., Gaensler, E.A.:
Chronic eosinophilic pneumonia,
New Engl. J. Med. 280, 1969, 787
72. C a r r i n g t o n , C.B., Gaensler, E.A., Coutu, R.E.,
Fitzgerald, M.X., Gupta, R.G.:
Usual and Desquamative Interstitial Pneumonia,
Chest 69, 1976, 261
73. C e g l a , U.H.:
Die idiopathisch fibrosierende Alveolitis,
Thiema, Stuttgart, 1977
74. C h e s t e r , E.H., Fleming, G.M., Montenegro, H.:
Effect of steroid-therapie on gas exchange abnormal-
ities in patients with diffuse interstitial lung
disease,
Chest 69, 1976, 269
75. C u j n i k , F., Blaha, H.:
Perbronchiale Lungenbiopsie; Technik und Erfahrungen,
Atemwegs- und Lungenkrankh. 1, 1975, 141
76. D a v i e s , P.D.B.:
Familial interstitial pulmonary fibrosis,
Brit. J. Dis. Chest 63, 1969, 57
77. D a v i s , G.S., Brody, A.R., Landis, J.N.,
Graham, W.G., Craighead, J.E., Green, G.M.:
Quantitation of Inflammatory Activity in Interstitial
Pneumonitis by Bronchofiberscopic Pulmonary Lavage,
Chest 69, 1976, 265

78. D e i c h e r , H.:
Klinische Immunpathologie interstitieller Lungen-
erkrankungen,
in: Vortrag Frühjahrstagung Rhein.-Westf. Vereinigung
für Tuberkulose- und Lungenheilkunde,
Tuberkulose-Bücherei, Thieme, Stuttgart, 1975, 29
79. D i e r k e s m a n n , R., Cegla, U.H.,
Meier-Sydow, J., Kroidl, R.:
Zur Therapie der diffusen Lungenfibrose,
Internist 15, 1974, 386
80. D o h n e r , V.A., Ward, H.P., Standard, R.E.:
Alveolitis during Procarbazine, Vincristine and
Cyclophosphamide Therapy,
Chest 62, 1972, 636
81. F o r s c h b a c h , G.:
Organische Staublungen,
Internist 15, 1974, 379
82. G a e n s l e r , E.A., Goff, A.M., Prowse, C.M.:
Desquamative interstitial pneumonia,
New Engl. J. Med. 274, 1966, 113
83. G a r t m a n n , J.:
Etiologie des maladies pulmonaires interstitielles,
Méd. et Hyg. 35, 1526
84. G i b s o n , G.J., Pride, N.B.:
A Reappraisal of Lung Mechanics in Fibrosing
Alveolitis,
Chest 69, 1976, 256
85. G r e e n , G.M., Graham, W.G.B., Hanson, J.S.,
Gump, D.W., Philips, C.A., Brody, A.R., Sylvester, D.W.,
Landis, J.N., Davis, G.S., Craighead, J.E.:
Correlated Studies of Interstitial Pulmonary Disease,
Chest 69, 1976, 263
86. H a i n , E., Engel, J., Morr, H., v. Wichert, P.:
Klinische, radiologische u. biopsische Untersuchungs-
verfahren beim Formenkreis „Alveolitis und Lungen-
fibrose“,
Internist 15, 1974, 353
87. H a u s s e r , R.:
Über das klinische Bild einer idiopathischen inter-
stitiell-proliferativen Lungenerkrankung,
in: Vortrag Frühjahrstagung Rhein.-Westf. Vereinigung
für Tuberkulose- und Lungenheilkunde,
Tuberkulose-Bücherei, Thieme, Stuttgart 1975, 10
88. H e a r d , B.E.:
Pathologie einiger chronisch fibrosierender Lungen-
erkrankungen (unter besonderer Berücksichtigung
klinischer Bezüge),
Internist 15, 1974, 346

89. H i r s c h , M.S., Hong, C.-K.:
Familial Pulmonary Histiocytosis-X,
Amer. Rev. Resp. Dis. 107, 1973, 831
90. H o l l i d a y , N.H., Williams, J.A., Gaensler, E.A.,
Coutu, R.E., Carrington, Ch.B.:
Familial chronic interstitial pneumonia,
Amer. Rev. Resp. Dis. 108, 1973, 193
91. K i n j o , M., Watanabe, T., Tanaka, K.:
Localized form of desquamative interstitial pneumonia,
Chest 65, 1974, 458
92. K o c h , H., Lesch, R.:
Busulfanlunge. Lungenfibrose durch Myleran,
Med. Welt 27, 1976, 308
93. K r a v i s , T.C., Ahmed, A., Brown, T.E.,
Fulmer, J.D., Crystal, R.G.:
Pathogenetic mechanisms in pulmonary fibrosis:
collagen-induced migration inhibition factor produc-
tion and cytotoxicity mediated by lymphocytes,
J. Clin. Invest. 58, 1976, 1223
94. M a y s , E.E., Dubois, J.J., Hamilton, G.B.:
Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial
aspiration,
Chest 69, 1976, 512
95. M e i e r - S y d o w , J., Behnken, L., Belzer, G.,
Best, H., Cegla, U.H., Dierkesmann, R., Hügel, E.,
Lange, H.P., Mondorf, W., Röttger, P., Schmidt, W.,
Schnabel, K.H., Wessling, I.:
Vergleichende klinische, röntgenologische, biopsische,
funktionsanalytische und serologische Befunde bei
idiopathischer Lungenfibrose,
Pneumologie 145, 1971, 254
96. M e i e r - S y d o w , J., Rust, M.:
Aussage der Lungenfunktionsanalyse über den Verlauf
diffuser fibrosierender interstitieller Lungen-
erkrankungen,
in: Vortrag Frühjahrstagung Rhein.-Westf. Vereinigung
für Tuberkulose- und Lungenheilkunde,
Tuberkulose-Bücherei, Thieme, Stuttgart 1975, 76
97. M o r a w e t z , F.:
Immunsuppressiva bei progressiver Lungenfibrose,
Prax. Pneumol. 25, 1971, 295
98. M o r g e n r o t h , K.:
Experimentelle Lungenfibrose als immunologische
Spätreaktion,
in: Vortrag Frühjahrstagung Rhein.-Westf. Vereinigung
für Tuberkulose- und Lungenheilkunde,
Tuberkulose-Bücherei, Thieme, Stuttgart 1975, 24

99. N i d e n , A.H., Mishkin, F.S., Khurana, M.M.L.:
67 Gallium Citrate Lung Scans in Interstitial
Lung Disease,
Chest 69, 1976, 266
100. N o l t e , D.:
Strahlenfibrosen,
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 1975, 394
101. O t t o , H., Hausser, R.:
Zur Pathologie und Klinik der interstitiellen
Lungenerkrankungen,
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 1975, 339
102. P r u g b e r g e r , E., Kadas, L.:
Interstitielle Lungenfibrose und Diabetes insipidus,
Z. Erkr. Atmungsorgane 143, 1975, 289
103. S c a d d i n g , J.G.:
Lung biopsy in the diagnosis of diffuse lung disease,
Brit. Med. J. 2, 1970, 557
104. S c h l e h e , H., Cegla, U.H., Konietzko, N.,
Matthys, H.:
Vergleich von Lungenfunktion und Histologie bei
Lungenfibrosen,
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 1975, 503
105. S e i t h , U.:
Synopsis feinfleckiger Lungenerkrankungen,
Prax. Pneumol. 30, 1976, 632
106. S e y e r , J.M., Hutcheson, E.T., Kaug, A.H.:
Collagen polymorphism in idiopathic chronic pulmonary
fibrosis,
J. Clin. Invest. 57, 1976, 1498
107. S t u b e r , U.:
Symptomatologie, Klinik und allg. Diagnostik
interstitieller Lungenerkrankungen,
Prax. Pneumol. 30, 1976, 612
108. T h o m p s o n , P.L., Mackay, J.R.:
Fibrosing alveolitis and polymyositis,
Thorax 25, 1970, 504
109. T u r n e r - W a r w i c k , M.:
Immune reactions in pulmonary fibrosis,
Schweiz. med. Wochenschr. 107, 1977, 171
110. U e h l i n g e r , A., Fuchs, W.A., Bühlmann, A.,
Uehlinger, E.:
Über Lungenfibrosen,
Dtsch. med. Wschr. 85.Jg., 42, 1960, 1829

111. U t h g e n a n n t , H.:
Medikamentös und strahlenbedingte Lungenfibrosen,
Therapiewoche 26, 1976, 3690
112. W a g n e r , P.D., Dantzker, D.R., Dück, R.,
de Polo, J.L., Wassermann, K., West, J.B.:
Distribution of ventilation-perfusion ratios in
patients with interstitial lung disease,
Chest 69, 1976, 256
113. v . W i c h e r t , P., Morr, H., Sill, V.:
Moderne Vorstellungen über die Ätiologie und
Pathogenese von Lungenfibrosen,
Münch. med. Wschr. 115, 1973, 1784
114. v . W i c h e r t , P., Morr, H., Tachezy, H.:
Pathogenese und Diagnostik der allergischen
Alveolitiden,
Therapiewoche 26, 1976, 3655
115. W i n t e r b a u e r , R.H., Wilske, K.R.,
Wheelis, R.F.:
Diffuse pulmonary injury associated with gold
treatment,
New Engl. J. Med. 294, 1976, 919
116. W o l f a r t , W., Lesch, R.:
Das Röntgenbild bei dissiminierten Verschattungen
der Lunge im Vergleich zum morphologisch-
histologischen Befund,
Prax. Pneumol. 30, 1976, 619

L e b e n s l a u f

Ich, Rainer O l z e , wurde am 1. April 1952 in Braunschweig als Sohn des Dr. iur. Walter Olze und seiner Ehefrau Irmgard Olze, geb. Bosenick geboren.

1958 in Braunschweig eingeschult, wechselte ich 1959 aufgrund einer dienstlichen Versetzung meines Vaters auf die Volksschule in Hamburg-Osdorf. Gleichzeitig mit einem neuerlichen Umzug erfolgte 1964 der Eintritt in das private Realgymnasium Dr. Überreiter in München. 1967 legte ich mit Erfolg die Aufnahmeprüfung für das staatliche Asam-Gymnasium in München ab, welches ich bis 1973 besuchte und mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Nach der Zuteilung eines Studienplatzes im Fachbereich Medizin begann ich im Wintersemester 1973/74 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mein Studium. 1975 Ablegung der ärztlichen Vorprüfung, 1976 erster Teil der ärztlichen Prüfung, 1978 zweiter Teil der ärztlichen Prüfung, am 2. November 1979 schließlich erfolgreicher Abschluß des dritten Teils der ärztlichen Prüfung in München.

